

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DELANO PRESA LEITOLES

ANÁLISE DE SISTEMAS REACIONAIS E DE SEPARAÇÃO USANDO  
CÁLCULO FRACIONÁRIO

CURITIBA

2015

DELANO PRESA LEITOLES

ANÁLISE DE SISTEMAS REACIONAIS E DE SEPARAÇÃO USANDO  
CÁLCULO FRACIONÁRIO

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Engenharia Química, Área de Concentração em Modelagem, Simulação, Otimização e Controle de Processos, Departamento de Engenharia Química, Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Química.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Kaminski Lenzi

CURITIBA,  
2015

---

L533a

Leitoles, Delano Presa

Análise de sistemas reacionais e de separação usando cálculo fracionário/  
Delano Presa Leitoles. – Curitiba, 2015.  
98 f. : il. color. ; 30 cm.

Dissertação - Universidade Federal do Paraná, Setor de Tecnologia,  
Programa de Pós-graduação em Engenharia Química, 2015.

Orientador: Marcelo Kaminski Lenzi .

Bibliografia: p. 94-98.

1. Cálculo fracionário. 2. Reações químicas. 3. Farmacocinética. 4.  
Evaporadores. 5. Equações diferenciais parciais. I. Universidade Federal do  
Paraná. II. Lenzi, Marcelo Kaminski. III. Título.

CDD: 615.70151533

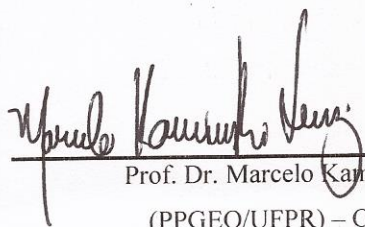
---



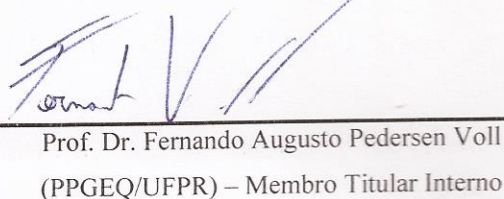
## ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Aos vinte e sete dias do mês de março de 2015, no Auditório Superior do Prédio de Engenharia Química no Centro Politécnico – UFPR foi instalada, pelo Prof. Dr. Marcelo Kaminski Lenzi, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, a Banca Examinadora para a septuagésima quarta defesa de dissertação de mestrado na área de concentração: Desenvolvimento de Processos Químicos. Estiveram presentes no ato, professores, alunos e visitantes. A Banca Examinadora, atendendo a determinação do colegiado do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, foi constituída pelos professores doutores: Marcelo Kaminski Lenzi (PPGEQ/UFPR), Fernando Augusto Pedersen Voll (PPGEQ/UFPR) e Ervin Kaminski Lenzi (DEFIS/UEPG). Às 14h00min, a banca iniciou os trabalhos, convidando o candidato **Delano Presa Leitoles** a fazer a apresentação da dissertação de mestrado intitulada *“Análise de sistemas reacionais e de separação usando cálculo fracionário”*. Encerrada a apresentação, iniciou-se a fase de arguição pelos membros participantes. Tendo em vista a dissertação e a arguição, a banca decidiu pela APROVAÇÃO do candidato, (de acordo com a determinação dos artigos 68º e 69º da Resolução 65/09 – CEPE/UFPR de 30.10.2009).

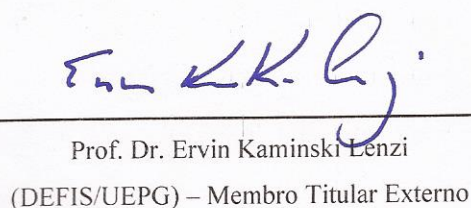
Curitiba, 27 de março de 2015.



Prof. Dr. Marcelo Kaminski Lenzi  
(PPGEQ/UFPR) – Orientador



Prof. Dr. Fernando Augusto Pedersen Voll  
(PPGEQ/UFPR) – Membro Titular Interno



Prof. Dr. Ervin Kaminski Lenzi  
(DEFIS/UEPG) – Membro Titular Externo

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiro a Deus pela vida e por todas as oportunidades que colocou em meu caminho até agora e pelas que tenho certeza que virão.

Aos meus pais, Arlete e Carlos, por sempre me educarem e quando possível estarem ao meu lado para os bons e maus momentos.

À minha noiva Anna por sempre me apoiar em meus estudos e ter muitas vezes que me dividir com eles.

A todos os colegas e amigos do PPGEQ por todo o esforço em conjunto e companheirismo.

A todos os professores que participaram direta ou indiretamente da minha formação acadêmica por toda dedicação em ensinar e compartilhar suas experiências.

Ao professor Dr. Marcelo Kaminski Lenzi pela orientação, por todas as suas horas dedicadas ao meu trabalho, seus ensinamentos, motivação e amizade.

A CAPES pelo incentivo a pesquisa e pelo apoio financeiro.

## RESUMO

O cálculo fracionário vem sendo desenvolvido desde a criação do próprio cálculo diferencial e integral, sendo que recentemente muitas são as áreas do conhecimento que estão utilizando essa ferramenta.

Um pouco do histórico dessa ferramenta foi abordada, juntamente com as explicações básicas necessárias para entender como aplicar em problemas na ciência e engenharia e também buscando mostrar o porquê da utilização de operadores íntegro-diferenciais fracionários ao invés dos tradicionais.

O estudo transiente de uma operação unitária de engenharia química denominada tanque flash foi realizado, apresentando resultados de sistemas modelados termodinamicamente com o modelo de Wilson. Os resultados demonstraram que o fato de processos apresentarem ordem fracionária não pode ser negligenciado durante a operação, principalmente quando a ordem é maior do que a unidade.

Modelos farmacocinéticos compartimentalizados fracionários foram revisados e aplicados a dados experimentais da literatura. Os modelos fracionários foram bastante eficientes, sendo em um dos casos mais eficiente quando comparado a um modelo de ordem inteira.

Foi apresentada uma modelagem de cinética química de reações químicas, juntamente com uma discussão dos modelos, estudando a influência da ordem da derivada no comportamento reacional e mostrando a aplicação numa reação real, com dados experimentais da literatura.

As equações diferenciais parciais fracionárias foram abordadas, com um método de volumes finitos, incorporando o efeito de memória da derivada fracionária temporal. Dados de soluções analíticas foram comparados com as soluções numéricas desenvolvidas neste trabalho, demonstrando a capacidade do método numérico de reproduzir a solução verdadeira.

Palavras chave: Cálculo fracionário. Reações químicas. Farmacocinética. Tanque flash. Equações diferenciais parciais fracionárias

## ABSTRACT

Fractional calculus has been developed since the creation of integer calculus. Currently many areas of knowledge are using this tool.

It was presented a little bit of the history of the tool, besides the basic explanations needed to understand how to apply the fractional calculus to problems in science and engineering. It was also presented the reason to choose fractional integro-differential operators instead of the standard ones.

The behavior of a chemical engineering unitary operation called flash tank in transient regimen was studied, presenting the results for several systems using Wilson's thermodynamical model. The results demonstrate that if a process has a fractional behavior, this cannot be neglected, especially for orders greater than unity.

Compartmentalized pharmacokinetic models were revised and applied to experimental data taken from literature. The fractional models were quite efficient, wherein one fractional model was really more efficient than an integer one.

It was presented a way to model chemical kinetics of multiple reactions systems, discussing the model presented, studying the influence of the fractional order in the response and showing a real reaction being modeled with fractional calculus, using literature experimental data.

Fractional partial differential equations were also studied, using a finite volume method, including the memory effect of the time fractional derivative. Analytical solutions and numerical solutions were compared, showing the capability of the method developed here to reproduce the real answer of the problem.

Key-words: Fractional calculus. Chemical reactions. Pharmacokinetics. Flash Tank. Fractional partial differential equations.

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de um flash binário. ....	27
Figura 2. Esquema de um modelo de farmacocinética composto de dois compartimentos. ....	30
Figura 3. Representação dos volumes centrais do método dos volumes finitos. ....	39
Figura 4. Volumes do contorno esquerdo do método dos volumes finitos. ....	41
Figura 5. Volumes do contorno direito do método dos volumes finitos. .	41
Figura 6. Diagrama de fases para o sistema metanol-glicerol .....	44
Figura 7. . Estados estacionários do flash contendo metanol e glicerol	45
Figura 8. Transição de ordem inteira (metanol + glicerol) ponto A1 até ponto B1. ....	46
Figura 9. Transição de ordem inteira (metanol + glicerol) ponto A1 até ponto C1. ....	46
Figura 10. Transição de ordens fracionárias (metanol + glicerol) ponto A1 até ponto B1. ....	47
Figura 11. Transição de ordens fracionárias (metanol + glicerol) ponto A1 até ponto C1. ....	48
Figura 12. Diagrama de fases para o sistema isopropanol - água .....	48
Figura 13. Estados estacionários do flash contendo isopropanol e água .....	49
Figura 14. Pontos de transição estudados para o sistema isopropanol + água .....	49
Figura 15. Transição de ordem inteira (isopropanol + água) ponto A2 até ponto B2. ....	50
Figura 16. Transição de ordem inteira (isopropanol + água) ponto A2 até ponto C2. ....	50
Figura 17. Transição de ordens fracionárias (isopropanol + água) ponto A2 até ponto B2. ....	51



Figura 18. Transição de ordens fracionárias (isopropanol + água) ponto A2 até ponto C2. ....	51
Figura 19. Diagrama de fases para o sistema água - ácido acético. ....	52
Figura 20. Estados estacionários do flash contendo água e ácido acético .....	53
Figura 21. Pontos de transição estudados para o sistema água + ácido acético .....	53
Figura 22. Transição de ordem inteira (água + ácido acético) ponto A3 até ponto B3 .....	54
Figura 23. Transição de ordem inteira (água + ácido acético) ponto A3 até ponto C3 .....	54
Figura 24. Transição de ordens fracionárias (água + ácido acético) ponto A3 até ponto B3 .....	55
Figura 25. Transição de ordens fracionárias (água + ácido acético) ponto A3 até ponto C3 .....	55
Figura 26. Comportamento da pressão num tanque flash binário contendo isopropanol e água. ....	56
Figura 27. Modelagem da injeção de paclitaxel (modelo único para todas as injeções). ....	60
Figura 28. Injeção de Paclitaxel numa dosagem de 225 mg/m <sup>2</sup> .....	61
Figura 29. Injeção de Paclitaxel numa dosagem de 175 mg/m <sup>2</sup> .....	62
Figura 30. Injeção de Paclitaxel numa dosagem de 135 mg/m <sup>2</sup> .....	63
Figura 31. Modelos inteiro e fracionário para o Firocoxib comparados com os dados experimentais .....	65
Figura 32. Comparação do modelo fracionário com pontos experimentais .....	67
Figura 33. Comparação do modelo inteiro com pontos experimentais ..	67
Figura 34. Histograma dos resíduos do modelo fracionário .....	68
Figura 35. Histograma dos resíduos do modelo inteiro .....	68
Figura 36. Variações das concentrações de componentes genéricos quando a ordem da derivada vale 1 .....	70
Figura 37. Variações das concentrações de componentes genéricos quando a ordem da derivada vale 1,25 .....	71

Figura 38. Variações das concentrações de componentes genéricos quando a ordem da derivada vale 1,5 .....	71
Figura 39. Variações das concentrações de componentes genéricos quando a ordem da derivada vale 0,75 .....	72
Figura 40. Variações das concentrações de componentes genéricos quando a ordem da derivada vale 0,5 .....	72
Figura 41. Comparação do modelo cinético das reações de esterificação com os dados experimentais.....	78
Figura 42. Perfil de temperaturas ao longo do tempo e da posição (x) para ordem da derivada igual a zero.....	83
Figura 43. Perfil de temperaturas ao longo do tempo e da posição (x) para ordem da derivada igual a 0,25.....	84
Figura 44. Perfil de temperaturas ao longo do tempo e da posição (x) para ordem da derivada igual a 0,5.....	84
Figura 45. Perfil de temperaturas ao longo do tempo e da posição (x) para ordem da derivada igual a 0,75.....	85
Figura 46. Perfil de temperaturas ao longo do tempo e da posição (x) para ordem da derivada unitária.....	85
Figura 47. Perfil de temperaturas na posição central ao longo do tempo para diversas ordens de derivada .....	86
Figura 48. Perfil de temperaturas ao longo do tempo e da posição (x) para ordem da derivada igual a 0,25 (segundo estudo) .....	88
Figura 49. Perfil de temperaturas ao longo do tempo e da posição (x) para ordem da derivada igual a 0,50 (segundo estudo) .....	88
Figura 50. Perfil de temperaturas ao longo do tempo e da posição (x) para ordem da derivada igual a 0,75 (segundo estudo) .....	89
Figura 51. Perfil de temperaturas ao longo do tempo e da posição (x) para ordem da derivada unitária (segundo estudo).....	90
Figura 52. Perfil de temperaturas na posição central ao longo do tempo para diversas ordens de derivada para o segundo estudo.....	90

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros para o modelo de Paclitaxel utilizando todas as injeções.....	61
Tabela 2. Parâmetros para o modelo individual de Paclitaxel a 225 mg/m <sup>2</sup> .....	61
Tabela 3. Parâmetros para o modelo individual de paclitaxel a 175 mg/m <sup>2</sup> .....	62
Tabela 4. Parâmetros para o modelo individual de paclitaxel a 135 mg/m <sup>2</sup> .....	63
Tabela 5. Parâmetros do modelo fracionário para injeção intravenosa de Firocoxib em bolus .....	65
Tabela 6. Parâmetros do modelo inteiro para injeção intravenosa de Firocoxib em bolus .....	65
Tabela 7. Erros dos parâmetros do modelo inteiro para injeção intravenosa de Firocoxib em bolus, considerando que a derivada é de ordem 1 e não é um parâmetro do modelo. ....	66
Tabela 8. Constantes utilizadas na simulação de reações químicas .....	69
Tabela 9. Parâmetros estimados para o sistema reacional de esterificação fracionário.....	79
Tabela 10. Dados para solução da equação diferencial parcial fracionária.....	82
Tabela 11. Erros entre as soluções numérica e analítica para o primeiro estudo.....	86
Tabela 12. Erros entre as soluções numérica e analítica para o segundo estudo.....	91

## NOMENCLATURA

$a_i$	Coeficiente do volume $i$ no método dos volumes finitos.
$a_{j,n+1}$	Ponderação $a$ de pontos anteriores de funções em métodos numéricos.
$A_i$	Massa total do compartimento $i$ .
$\ddot{A}_i$	Massa total do compartimento $i$ no domínio de Laplace.
$b_{j,n+1}$	Ponderação $b$ de pontos anteriores de funções em métodos numéricos.
$b_p$	Termo fonte no método dos volumes finitos.
$\bar{\bar{B}}$	Matriz que contém as derivadas primeiras dos modelos com relação aos parâmetros.
$\bar{\bar{B}}^T$	Matriz transposta da matriz $\bar{\bar{B}}$ .
$C_S$	Concentração de um fármaco na corrente sanguínea.
$C_i$	Concentração do componente $i$ em cinética química.
$C_p$	Calor específico a pressão constante.
${}_b D_t^\alpha f(t)$	Derivada fracionária segundo a definição de Riemann-Liouville de ordem $\alpha$ .
${}_b^c D_t^\alpha f(t)$	Derivada fracionária segundo a definição de Caputo de ordem $\alpha$ .
DAG	Diacilgliceróis presentes em óleos.
$e$	Face direita do volume central que se observa no momento, no método dos volumes finitos.
$e^x$	Função exponencial de $x$ .
$E$	Volume a direita do volume central que se observa no momento, no método dos volumes finitos.
$E_\alpha(z)$	Função de Mittag-Leffler de um parâmetro ( $\alpha$ ) avaliada em $z$ .
$E_{\alpha,\beta}(z)$	Função de Mittag-Leffler de dois parâmetros ( $\alpha$ e $\beta$ ) avaliada em $z$ .
$E_{\alpha,\beta}^{(m)}(z)$	Derivada inteira de ordem $m$ da função de Mittag-Leffler de dois parâmetros ( $\alpha$ e $\beta$ ) avaliada em $z$ .

$f(t)$	Função f qualquer que depende do tempo t.
F	Vazão de alimentação de um tanque flash.
$F_{OBJ}$	Função objetivo.
$\bar{\bar{G}}_y$	Matriz auxiliar para o cálculo de erros paramétricos.
$\bar{\bar{G}}_y^T$	Matriz transposta da matriz $\bar{\bar{G}}_y$ .
h	Tamanho do passo de tempo em métodos numéricos.
$H(t)$	Função de Heaviside.
$\bar{\bar{H}}_\theta$	Matriz hessiana da função objetivo com relação aos parâmetros avaliada nos parâmetros ótimos.
i	Contador de somatórios.
j	Contador de somatórios.
$k_i$	Constantes da lei da taxa da reação i.
$k_{ij}$	Parâmetro de transferência de massa do compartimento i para o compartimento j.
K	Condutividade térmica.
$\ln(x)$	Logaritmo natural de x.
L	Vazão de líquido que deixa um tanque flash, ou valor final do espaço (nas equações diferenciais parciais).
$L\{ \}$	Transformada de Laplace da expressão entre chaves.
$L^{-1}\{ \}$	Transformada inversa de Laplace da expressão entre chaves.
m	Contador de somatórios.
M	Massa total contida em um tanque flash, ou tamanho do degrau aplicado a uma função de transferência.
MAG	Monoacilgliceróis presentes em óleos.
n	Índice que indica o tempo em métodos numéricos.
NE	Número de pontos experimentais.
NP	Número de parâmetros.
P	Pressão total absoluta, ou volume central que se observa no momento, no método dos volumes finitos.

$p_i^{sat}$	Pressão de vapor do componente i.
$q$	Calor gerado por unidade de volume.
ROH	Álcool qualquer de cadeia carbônica R.
s	Variável independente no domínio de Laplace.
$T$	Temperatura.
TAG	Triacilgliceróis presentes em óleos.
V	Vazão de vapor que deixa um tanque flash.
$\bar{\bar{V}}_{y^E}$	Matriz de variâncias experimentais.
$\bar{\bar{V}}_{\theta}$	Matriz das variâncias paramétricas.
w	Face esquerda do volume central que se observa no momento, no método dos volumes finitos.
W	Volume a esquerda do volume central que se observa no momento, no método dos volumes finitos.
x	Fração molar do componente 1 do líquido que deixa um tanque flash.
$x_i$	Fração molar do componente i.
y	Fração molar do componente 1 do vapor que deixa um tanque flash.
$y(t_{n+1})$	Função y avaliada no ponto n+1 de algum método numérico.
$y_i^E$	Valor experimental da variável dependente no ponto i.
$y_i^M(\theta, x_i)$	Valor da variável independente avaliada no valor experimental da variável dependente ( $x_i$ ) no ponto i e no valor dos parâmetros( $\theta$ ).
z	Fração molar do componente 1 de alimentação de um tanque flash.

### Letras Gregas

$\alpha$	Ordem fracionária de uma derivada.
$\beta$	Ordem fracionária de uma derivada.
$\gamma$	Ordem fracionária de uma derivada.

$\gamma_i$	Coeficiente de atividade do componente i em mistura líquida.
$\Gamma(x)$	Função gama de x.
$\delta_i^2$	Variância experimental do ponto i.
$\delta_{yE}^2$	Variância dos pontos experimentais.
$\Delta x$	Tamanho do volume, considerado constante, no método dos volumes finitos.
$\theta$	Conjunto de parâmetros de algum modelo, ou tempo morto de alguma função de transferência.
$\lambda_n$	Autovalores de uma equação diferencial.
$\Lambda_{ij}$	Parâmetro de interação binária ij da equação de Wilson.
$\pi$	Razão entre o comprimento e o diâmetro de uma circunferência.
$\rho$	Densidade mássica.
$\tau$	Tempo adimensional.
$\varphi$	Fração vaporizada em um tanque flash.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	16
2	CÁLCULO FRACIONÁRIO .....	18
2.1	DERIVADAS FRACIONÁRIAS .....	19
2.2	FUNÇÕES ESPECIAIS .....	20
2.3	EQUAÇÕES DIFERENCIAIS FRACIONÁRIAS .....	21
3	ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS .....	23
3.1	SPLINES CÚBICAS .....	24
3.2	ERRO DOS PARÂMETROS .....	25
4	METODOLOGIA .....	27
4.1	TANQUE FLASH .....	27
4.2	FARMACOCINÉTICA .....	30
4.3	REAÇÕES QUÍMICAS .....	34
4.4	EQUAÇÕES DIFERENCIAIS PARCIAIS FRACIONÁRIAS.....	38
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	44
5.1	TANQUE FLASH .....	44
5.2	FARMACOCINÉTICA .....	57
5.2.1	Soluções analíticas.....	57
5.2.2	Injeção por infusão contínua (pulso).....	59
5.2.3	Injeção em bolus (impulso).....	64
5.3	REAÇÕES QUÍMICAS .....	69
5.3.1	Estudo de reações genéricas .....	69
5.3.2	Comprovação da igualdade de todas as ordens de derivadas.....	73
5.3.3	Aplicação a dados experimentais .....	76
5.4	EQUAÇÕES DIFERENCIAIS PARCIAIS FRACIONÁRIAS.....	79



5.4.1	Desenvolvimento teórico .....	79
5.4.2	Estudo de caso.....	82
6	CONCLUSÃO .....	92
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	94

# 1 INTRODUÇÃO

O cálculo fracionário é um desenvolvimento que ficou por muito tempo somente na área de matemática pura, sem aplicação alguma na ciência ou engenharia.

Após o início de sua utilização vários foram os trabalhos que buscaram incorporar essa modelagem em processos reais, com aplicação prática.

Neste trabalho pode-se ler uma breve introdução aos fundamentos do cálculo fracionário, entretanto apenas as ferramentas utilizadas para as aplicações na engenharia foram revisadas, podendo o leitor precisar ler as referências para um entendimento mais profundo do assunto.

Como a estimação de parâmetros é de vital importância para qualquer aplicação, ela está presente na revisão bibliográfica. Vários procedimentos utilizados para a estimação de parâmetros serão discutidos, como o problema de não se ter uma solução analítica para utilizar no processo de otimização da função objetivo dos mínimos quadrados.

As aplicações na práticas começam com a simulação dinâmica de uma operação unitária bastante comum na engenharia química: um tanque flash. Utilizou-se um modelo termodinâmico complexo para vários sistemas, sendo possível observar o comportamento que teria um flash não ideal, com problemas difusionais. Dados experimentais de equilíbrio líquido-vapor presentes na literatura foram utilizados.

Uma aplicação focou a área de engenharia biomédica, que é a modelagem farmacocinética. Uma maneira diferente da usual de aplicação do cálculo fracionário em sistemas reais foi revisada e aplicada a dados experimentais presentes na literatura.

A engenharia química tem um de seus focos na modelagem matemática de reações químicas, as quais também foram abordadas neste trabalho. Um desenvolvimento teórico para a utilização de operadores diferenciais fracionários foi utilizada, além de ser apresentada uma discussão a respeito das ordens fracionárias das equações geradas. Dados experimentais de reações múltiplas em esterificação foram utilizados para testar a maneira de modelagem.

Ainda de grande aplicação nas engenharias em geral, porém num desenvolvimento mais teórico ficou o estudo de equações diferenciais parciais fracionárias, em que a derivada fracionária apresenta-se apenas no tempo. A solução de equações diferenciais parciais é bastante estudada e desenvolvida. O método estudado neste trabalho é o dos volumes finitos.

Houve sempre uma preocupação em mostrar porque determinado processo pode ter comportamento fracionário, em cada aplicação apresentada, e não somente mostrar como seria a modelagem.

## 2 CÁLCULO FRACIONÁRIO

A origem do cálculo fracionário se deu praticamente com o início do cálculo integral e diferencial, em uma carta escrita por L'hôpital a Leibniz em 1695. Nela, o autor indaga ao pai da notação moderna do cálculo qual seria o significado de  $D^n y = \frac{d^n y}{dx^n}$  quando  $n$  for  $1/2$ . Leibniz respondeu sem rigor matemático, mas apontou que talvez algum dia importantes aplicações seriam obtidas para tal expressão (PODLUBNY, 1999).

Após este início muitos foram os matemáticos que se envolveram no assunto e contribuíram de alguma forma, existindo vários nomes bem conhecidos, como Euler, Lagrange, Laplace, Fourier, Abel, Heaviside, Liouville, entre outros. Isso levou às definições de derivadas fracionárias de Riemann-Liouville e de Grünwald-Letnikov, que pareciam estar completas no século XIX (CAMARGO, 2009).

Apesar de todo o desenvolvimento teórico, o cálculo fracionário ficou sem aplicações até 1823, quando Abel o utilizou para resolver o problema da tautócrona, que consiste em encontrar a curva, que quando se abandona um corpo sujeito a um campo gravitacional o tempo de queda é sempre o mesmo, independente da altura. Esse problema gera um equação integral, que hoje é facilmente resolvida por transformada de Laplace, porém na época Abel identificou a definição de derivada fracionária, conseguindo assim uma solução (CAMARGO, 2009).

Caputo introduziu uma definição um pouco diferente de derivada fracionária e aplicou o cálculo fracionário a fenômenos físicos reais em 1969. Com isso muitos outros trabalhos foram possíveis (CAMARGO, 2009).

Muitas foram as aplicações desde então, como em probabilidade (PODLUBNY, 1999), redes elétricas (DEBNATH, 2003), viscoelasticidade (FECAROTTI et al., 2012), controle de processos (ISFER, 2009), adsorção (FRIESEN, 2013) e farmacocinética (DOKOUMETZIDIS et al., 2010b).

As derivadas fracionárias têm um efeito de memória, o que significa dizer que o comportamento futuro depende de tudo que já aconteceu até

aquele momento. Esse efeito de memória é o que justifica em muitos casos sua utilização (PODLUBNY, 1999).

Para entender as aplicações práticas, é necessário conhecer as definições fracionárias, algumas funções especiais que têm relação com o cálculo fracionário, e também estudar um pouco as equações diferenciais fracionárias, o que será visto nas seções seguintes.

## 2.1 DERIVADAS FRACIONÁRIAS

Três são as principais definições de derivadas fracionárias: Riemann-Liouville, Grünwald-Letnikov e Caputo.

A definição de Riemann-Liouville é baseada em operadores integrais e diferenciais, e dentre várias apresentações possíveis é dada por:

$${}_b D_t^\alpha f(t) = \left(\frac{d}{dt}\right)^{m+1} \int_b^t (t-\tau)^{m-\alpha} f(\tau) d\tau \quad (m \leq \alpha < m+1) \quad [1]$$

Em que:  $b$  é dito terminal inferior da derivada, que para o caso de a variável independente ser o tempo é comum que seja utilizado o valor zero;

$m$  é o maior número inteiro menor do que a ordem  $\alpha$  da derivada.

A definição de Grünwald-Letnikov é uma generalização da definição de derivada de ordem inteira, expressa como um limite:

$${}_0 D_t^\alpha f(t) = \lim_{h \rightarrow 0} h^{-\alpha} \sum_{r=0}^{\infty} (-1)^r \binom{\alpha}{r} f(t-rh) \quad [2]$$

Essa definição é importante para o desenvolvimento de métodos numéricos de solução de equações diferenciais.

A definição de Caputo é muito parecida com a de Riemann-Liouville, porém enquanto que na de Riemann-Liouville primeiro se integra e depois retira-se a derivada inteira, na de Caputo primeiro se deriva de ordem inteira e depois se integra:

$${}_b^c D_t^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha-n)} \int_b^t \frac{f^{(n)}(\tau)}{(t-\tau)^{\alpha+1-n}} d\tau \quad (n-1 \leq \alpha < n) \quad [3]$$

As definições de Caputo e Riemann-Liouville são em geral equivalentes, porém há diferenças grandes para algumas funções especiais, por exemplo, para a derivada de uma constante, que para Caputo continua sendo zero, como no cálculo inteiro, porém para Riemann-Liouville, isso não acontece. Alguns autores por precisarem que a derivada seja zero, consideram inclusive a definição de Caputo superior por esse motivo.

Nas três definições é possível observar matematicamente o surgimento do efeito de memória do cálculo fracionário. Nas definições de Caputo e Riemann-Liouville existe uma integral do terminal inferior até o tempo em questão, fazendo com que a derivada naquele ponto dependa de todo o comportamento anterior, utilizando a área embaixo da curva ponderada por um fator fracionário. Já na definição de Grünwald-Letnikov existe um somatório de zero a infinito que pega todos os infinitos valores anteriores da função em questão.

## 2.2 FUNÇÕES ESPECIAIS

Uma função de bastante importância é a função gama, ela é uma generalização da função fatorial, para números não inteiros. Para números naturais a função gama pode ser expressa como (PODLUBNY, 1999):

$$\Gamma(n + 1) = n! \quad [4]$$

A generalização da função gama, válida para qualquer número complexo, é dada por (PODLUBNY, 1999):

$$\Gamma(x) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^{x-1} dt \quad [5]$$

Na solução de equações diferenciais fracionárias de maneira analítica, surgem somatórios recorrentes, um deles é a chamada função de Mittag-Leffler, que com um parâmetro é dada por (PODLUBNY, 1999):

$$E_{\alpha}(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(\alpha k + 1)} \quad [6]$$

Existem outras generalizações da função de Mittag-Leffler, como a com dois parâmetros (PODLUBNY, 1999):

$$E_{\alpha,\beta}(z) = \sum_{j=0}^{\infty} \frac{z^j}{\Gamma(\alpha j + \beta)} \quad [7]$$

As derivadas de ordem inteira dessa função também são bastante utilizadas, por isso a equação da fórmula geral de sua derivada é apresentada a seguir (PODLUBNY, 1999):

$$E_{\alpha,\beta}^{(m)}(z) = \sum_{j=0}^{\infty} \frac{(j+m)! z^j}{j! \Gamma(\alpha j + \alpha m + \beta)} \quad [8]$$

### 2.3 EQUAÇÕES DIFERENCIAIS FRACIONÁRIAS

As equações diferenciais fracionárias podem se apresentar com operadores diferenciais tanto de Caputo como de Riemann-Liouville. Aqui surge a primeira vantagem prática de se trabalhar com problemas práticos utilizando a definição de Caputo. Quando se utiliza a definição de Riemann-Liouville, é necessário conhecer a derivada fracionária de função como condição inicial ou de contorno, o que é sempre muito difícil. Por outro lado, a de Caputo permite que seja conhecida somente o valor da própria função, ou o valor de derivadas de ordem inteira, que podem ser medidas e têm interpretação fácil.

Não é objetivo deste trabalho mostrar como se realiza a solução analítica de uma equação diferencial fracionária, o que pode ser visto em (PODLUBNY, 1999). Porém vale observar que uma técnica bastante utilizada é a de transformada de Laplace, já existindo muito desenvolvimento na área.

A transformada de Laplace da derivada fracionária de Caputo é:

$$L \left\{ \frac{d^\alpha f(t)}{dt^\alpha} \right\} = s^\alpha F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} s^{\alpha-k-1} f^{(k)}(0) \quad [9]$$

Quando trata-se de equações de ordem inteira, necessita-se do número de condições iniciais ou de contorno igual à ordem da derivada, porém quando a ordem da derivada é fracionária surge a questão de quantas condições devem ser suficientes para que o problema tenha solução única. Sempre o

número de condições iniciais é igual ao menor valor inteiro maior que a ordem da derivada, ou seja, se a ordem for entre zero e um, ter-se-á uma condição, se for entre um e dois, duas condições e assim por diante.

Ao generalizar uma equação diferencial que tinha ordem inteira, pode-se querer investigar o fenômeno quando a ordem da derivada for entre um e dois. Fazendo isso surge a necessidade matemática de mais uma condição inicial. É possível demonstrar de maneira rigorosa, que pode-se tomar as derivadas de ordem inteira como sendo nulas para esses casos como condição inicial (DIETHELM; FORD, 2002).

Para problemas complicados, não existirá solução analítica disponível (e mesmo quando a solução analítica está disponível ela pode não ser útil, como será apresentado mais a frente nesse trabalho), logo métodos numéricos precisam ser utilizados.

Considerando o seguinte problema:

$$\frac{d^\alpha y}{dt^\alpha} = f(y, t) \quad y^{(k)}(0) = y_0^{(k)} \quad [10]$$

A notação de derivada apresentada é a mesma de derivadas inteiras, sendo de ordem alfa, sempre que apresentadas dessa forma neste trabalho as derivadas serão da definição de Caputo, com terminal inferior igual a zero.

A solução numérica pode ser obtida por um método preditor-corretor, dado a seguir (DIETHELM et al., 2002):

$$y(t_{n+1}) = \sum_{k=0}^{m-1} \frac{t_{n+1}^k}{k!} y_0^{(k)} + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2)} f(y^P(t_{n+1}), t_{n+1}) + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2)} \sum_{j=0}^n a_{j,n+1} f(y(t_j), t_j) \quad [11]$$

$$y^P(t_{n+1}) = \sum_{k=0}^{m-1} \frac{t_{n+1}^k}{k!} y_0^{(k)} + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \sum_{j=0}^n b_{j,n+1} f(y(t_j), t_j) \quad [12]$$

$$b_{j,n+1} = \frac{h^\alpha}{\alpha} [(n+1-j)^\alpha - (n-j)^\alpha] \quad [13]$$

$$a_{j,n+1} = \begin{cases} n^{\alpha+1} - (n-\alpha)(n+1)^\alpha & \text{se } j = 0 \\ (n-j+2)^{\alpha+1} + (n-j)^{\alpha+1} - 2(n-j+1)^{\alpha+1} & \text{se } 1 \leq j \leq n \\ 1 & \text{se } j = n+1 \end{cases} \quad [14]$$



### 3 ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS

Para muitos problemas na engenharia, se faz necessário estimar algum parâmetro de modelos, com base em dados experimentais, de maneira que o modelo fique o mais próximo possível dos valores experimentais (SCHWAAB; PINTO, 2007).

Uma maneira clássica de se fazer essa estimação é utilizando o método dos mínimos quadrados, que consiste em minimizar o quadrado da diferença entre o valor do modelo e o valor experimental, em outras palavras, consiste em minimizar a seguinte função objetivo (GOMES et al., 2013):

$$F_{OBJ} = \sum_{i=1}^{NE} \frac{[y_i^E - y_i^M(\theta, x_i)]^2}{\delta_i^2} \quad [15]$$

Quando o valor de  $\delta_i^2$  é conhecido e utilizado para estimação dos parâmetros, chamamos o método de método da máxima verossimilhança, e quando não temos o valor das variâncias, ou considera-se todas elas iguais, temos o caso particular do método dos mínimos quadrados (SCHWAAB; PINTO, 2007).

O problema consiste em encontrar o valor mínimo da função objetivo, o que pode ser feito de várias maneiras, sendo que há uma grande variedade de métodos disponíveis na literatura, sendo divididos basicamente em métodos heurísticos e determinísticos (ISFER, 2009).

Os métodos heurísticos basicamente procuram a solução do problema sem a utilização de uma derivada, o que causa uma maior dificuldade em encontrar a melhor solução, porém os torna menos suscetíveis a encontrar um mínimo local, exemplos de métodos heurísticos são o algoritmo genético, o método de Monte Carlo e o método do enxame de partículas (SCHWAAB; PINTO, 2007).

Os métodos determinísticos vão utilizar uma direção para encontrar o próximo valor da busca pela solução, em geral necessitando do valor de derivadas da função objetivo ou buscando em outras direções. Exemplos para resolver problemas de mínimos quadrados são o método de Gauss-Newton e o de Levenberg-Marquadt (CUNHA, 1993).

A estimação de parâmetros em modelos fracionários é feita da mesma maneira que em modelos de ordem inteira, porém considera-se a ordem da derivada como sendo mais um parâmetro na estimação (FRIESEN, 2013).

Neste trabalho, os parâmetros foram sempre estimados utilizando-se métodos determinísticos, implementados em MATLAB® na função *lsqnonlin*. Para evitar mínimos locais, várias estimativas iniciais foram utilizadas, utilizando a com menor valor no fim das iterações.

Um problema ao utilizar um modelo complexo, baseado em equações diferenciais, é o fato de não se ter a solução analítica, para utilizar na expressão da função objetivo. Isso pode ser contornado, utilizando uma solução numérica qualquer (no caso de modelos fracionários uma solução como a apresentada no item 2.3 deste trabalho).

Como pode ser muito difícil a obtenção da solução exatamente no ponto em que se tem os dados experimentais, devido a muita memória envolvida no caso fracionário, algum método de interpolação pode ser utilizado para contornar mais esse empecilho.

### 3.1 SPLINES CÚBICAS

A escolha do método de interpolação pode ter influencia na qualidade dos resultados obtidos, já que são mais uma aproximação colocada no modelo.

As curvas splines são um conjunto de vários polinômios interpoladores, ajustados por partes, ou seja, para diferentes regiões da curva existirão diferentes polinômios (SPERANDIO et al., 2003).

Elas têm a propriedade de serem contínuas em todo o domínio estudado (SPERANDIO et al., 2003), além disso, as splines cúbicas apresentam derivada contínua em todo o intervalo e são curvas sem muitas oscilações (RUGGIERO; LOPES, 1996), portanto quando se sabe de antemão que modelo apresenta um comportamento suave é de se esperar que elas sejam um bom método de interpolação para ser aplicado.

As splines de ordem menor que 3 (lineares e quadrática) apresentam problemas na suavidade da curva final gerada. Para aplicações práticas, portanto, é comum a utilização de splines de ordem 3 ou splines cúbicas, que possuem tanto derivada primeira quanto derivada segunda contínua, ou seja,

não existirão picos nem mudança abrupta de curvatura no intervalo estudado (RUGGIERO; LOPES, 1996).

### 3.2 ERRO DOS PARÂMETROS

Sempre ao realizar medições, estamos sujeitos a erros de medida. Esses erros geram incerteza no formato da melhor curva do modelo que descreve o fenômeno estudado (SCHWAAB; PINTO, 2007).

Dessa maneira, é de fundamental importância encontrar o erro nos parâmetros estimados, sendo que algumas vezes o parâmetro pode ser estatisticamente igual a zero, por exemplo, e ele não ser significativo para o modelo, podendo ser portanto retirado.

Para qualquer modelo, inclusive os fracionários, pode-se estimar a variância dos parâmetros utilizando uma abordagem que necessita da matriz hessiana da função objetivo, considerando as derivadas em relação aos parâmetros. Uma revisão dessa abordagem aplicada para um modelo fracionário simples foi realizada por (GOMES et al., 2013) e as equações básicas são apresentadas a seguir:

$$\bar{V}_\theta = (\bar{H}_\theta)^{-1} \cdot (\bar{G}_y \cdot \bar{V}_{y^E} \cdot \bar{G}_y^T) \cdot (\bar{H}_\theta)^{-1} \quad [16]$$

$$\bar{G}_y = 2 \cdot \bar{B}^T \cdot (\bar{V}_{y^E})^{-1} \quad [17]$$

$$\bar{B} = \begin{bmatrix} \frac{\partial y_1^M}{\partial \theta_1} & \frac{\partial y_1^M}{\partial \theta_2} & \cdots & \frac{\partial y_1^M}{\partial \theta_{NP}} \\ \frac{\partial y_2^M}{\partial \theta_1} & \frac{\partial y_2^M}{\partial \theta_2} & \cdots & \frac{\partial y_2^M}{\partial \theta_{NP}} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial y_{NE}^M}{\partial \theta_1} & \frac{\partial y_{NE}^M}{\partial \theta_2} & \cdots & \frac{\partial y_{NE}^M}{\partial \theta_{NP}} \end{bmatrix} \quad [18]$$

$$\bar{H}_\theta = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 F_{OBJ}}{\partial \theta_1^2} & \frac{\partial^2 F_{OBJ}}{\partial \theta_1 \partial \theta_2} & \cdots & \frac{\partial^2 F_{OBJ}}{\partial \theta_1 \partial \theta_{NP}} \\ \frac{\partial^2 F_{OBJ}}{\partial \theta_2 \partial \theta_1} & \frac{\partial^2 F_{OBJ}}{\partial \theta_2^2} & \cdots & \frac{\partial^2 F_{OBJ}}{\partial \theta_2 \partial \theta_{NP}} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 F_{OBJ}}{\partial \theta_{NP} \partial \theta_1} & \frac{\partial^2 F_{OBJ}}{\partial \theta_{NP} \partial \theta_2} & \cdots & \frac{\partial^2 F_{OBJ}}{\partial \theta_{NP}^2} \end{bmatrix} \quad [19]$$

$\bar{\bar{V}}_{y^E}$  é a matriz de variâncias experimentais, que quando desconhecida pode ser considerada como sendo uma matriz diagonal, com todos os elementos não nulos iguais a (BARD, 1974):

$$\delta_{y^E}^2 = \sum_{i=1}^{NE} \frac{[y_i^E - y_i^M(\bar{\theta}, x_i)]^2}{NE - NP} \quad [20]$$

Em que:  $\bar{\theta}$  é o vetor de parâmetros estimado pelo método como sendo o melhor.

Logo:

$$\bar{\bar{V}}_{y^E} = \begin{bmatrix} \delta_{y^E}^2 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \delta_{y^E}^2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \delta_{y^E}^2 \end{bmatrix} \quad [21]$$

Existem aproximações dessa abordagem para modelos lineares, ou que possam ser considerados lineares (ALBERTON et al., 2009), porém vale ressaltar que os modelos fracionários podem ter comportamento bastante complexo, por isso não é recomendável a utilização de tais aproximações.

Quando trata-se de derivadas do modelo, depara-se novamente com o problema de não possuímos soluções analíticas em muitos casos, portanto uma aproximação numérica boa deve ser utilizada. Neste trabalho para estimar a hessiana e a outra matriz de derivadas ( $\bar{\bar{B}}$ ) foi utilizado a biblioteca “Adaptive Robust Numerical Differentiation”, implementada em MatLab® por John D’Errico, que utiliza um método de extrapolação de Romberg para estimar as derivadas, conseguindo estimar os erros dessas derivadas com 95% de confiança (D’ERRICO, 2006, 2007). Esses erros de derivadas foram sempre muito inferiores do que os erros obtidos para os erros paramétricos, garantindo confiança nos valores calculados.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 TANQUE FLASH

O tanque flash é uma operação unitária estudada em engenharia química, que consiste num vaso de pressão, em geral com uma entrada e duas saídas, sendo uma saída líquida e uma vapor (HIMMELBLAU, 1984).

Um esquema pode ser representado como a seguir.

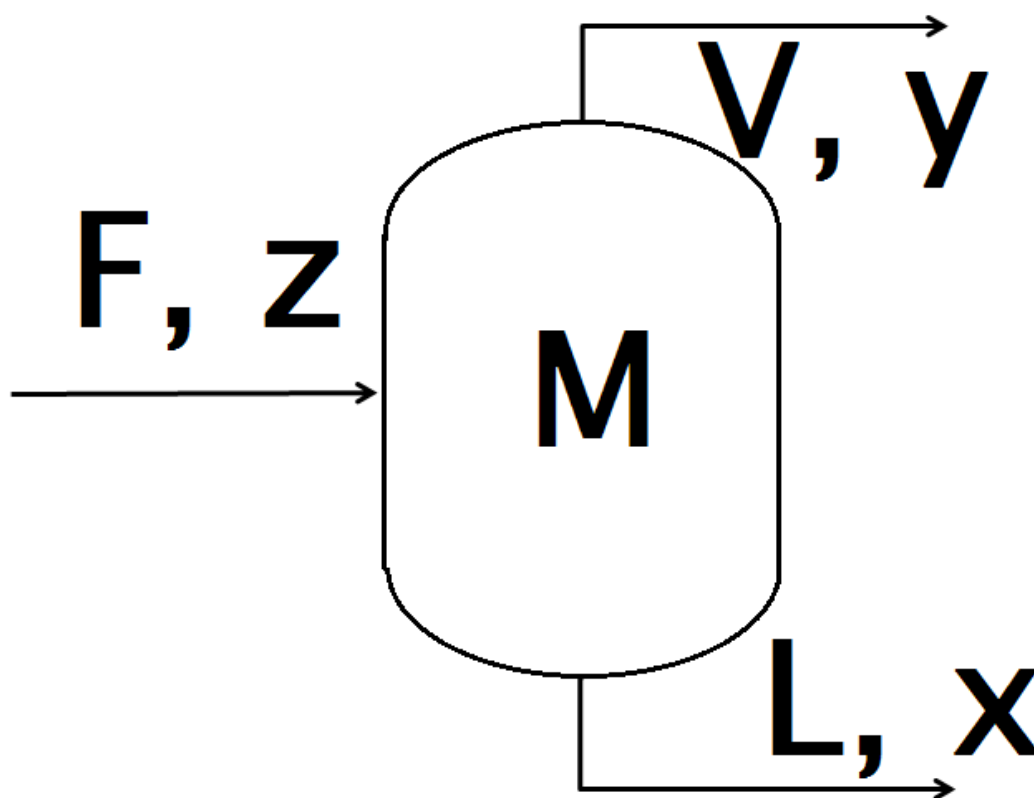


Figura 1. Esquema de um flash binário.

Um balanço de massa pode ser realizado no equipamento. Desprezando a massa de vapor, por considerar que a massa de líquido dentro do tanque é muito maior do que a massa de vapor (consideração utilizada também por (FLORES-TLACUAHUAC; BIEGLER, 2014), e considerando um sistema binário, o balanço pode ser representado pela seguinte equação:

$$\frac{d(Mx)}{dt} = Fz - Vy - Lx \quad [22]$$

Em que: M é a massa de líquido dentro do tanque;

X é a composição de um componente na fase líquida

F é a vazão de alimentação

Z a composição de um componente na alimentação

V é a vazão de saída de vapor

Y é a composição de um componente na fase vapor

L é a vazão de saída de líquido

Considerando a quantidade de líquido retida no interior do tanque num determinada instante (*hold-up* de líquido) constante com o tempo, pode-se retirar a massa de dentro da derivada:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{Fz - Vy - Lx}{M} \quad [23]$$

É comum a adimensionalização de equações diferenciais nos estudos de engenharia química. Além disso, como a equação será mais a frente transformada em uma equação diferencial fracionária (ou seja, será fracionalizada) é importante a adimensionalização para evitar problemas de consistência (DOKOUMETZIDIS et al., 2010a). Pode-se adimensionalizar a equação, fazendo-se as seguintes substituições:

$$\varphi = \frac{V}{F} \quad [24]$$

$$\tau = \frac{t F}{M} \quad [25]$$

Em que:  $\varphi$  é a fração vaporizada e  $\tau$  é o tempo adimensional

O que gera a seguinte equação:

$$\frac{dx}{d\tau} = z + \varphi(x - y) - x \quad [26]$$

Pode-se então fracionalizar a equação, utilizando um procedimento bastante comum, simplesmente transformando a derivada em derivada fracionária de ordem  $\alpha$  (PODLUBNY, 1999):

$$\frac{d^\alpha x}{d\tau^\alpha} = z + \varphi(x - y) - x \quad [27]$$

A composição da fase vapor deve ser calculada a partir de alguma relação termodinâmica. A mais simples de todas é considerar que a volatilidade relativa é constante (FLORES-TLACUAHUAC; BIEGLER, 2014), a partir da lei de Raoult (SMITH et al., 2000).

Pode-se, entretanto, utilizar relações mais condizentes com a realidade do equilíbrio de fases, por exemplo, a lei de Raoult modificada, que considera a fase vapor como uma mistura de gases ideais, mas adiciona o coeficiente de atividade para descrever a mistura líquida (SMITH et al., 2000):

$$y_i P = x_i P_i^{sat} \gamma_i \quad [28]$$

Em que:  $P_i^{sat}$  é a pressão de saturação do composto i e  $\gamma_i$  é o coeficiente de atividade do composto i na mistura líquida.

O coeficiente de atividade deve então ser calculado a partir de algum modelo, o escolhido neste trabalho foi o modelo de Wilson, que para uma mistura binária fica escrito da seguinte maneira (STEPHAN, 1987):

$$\ln(\gamma_1) = -\ln(x_1 + \Lambda_{12} x_2) + x_2 \left( \frac{\Lambda_{12}}{x_1 + \Lambda_{12} x_2} - \frac{\Lambda_{21}}{x_2 + \Lambda_{21} x_1} \right) \quad [29]$$

$$\ln(\gamma_2) = -\ln(x_2 + \Lambda_{21} x_1) + x_1 \left( \frac{\Lambda_{12}}{x_1 + \Lambda_{12} x_2} - \frac{\Lambda_{21}}{x_2 + \Lambda_{21} x_1} \right) \quad [30]$$

De posse do modelo termodinâmico formado pelas equações [28], [29] e [30], e da equação [27] é possível estudar como será o comportamento dinâmico de um tanque flash que tenha comportamento fracionário. Esse estudo foi apresentado para o caso mais simples, em que a volatilidade relativa é constante por FLORES-TLACUAHUAC; BIEGLER, 2014.

O comportamento dinâmico fracionário indica que o comportamento do equipamento tem um efeito de memória (PODLUBNY, 1999). Isso pode indicar fisicamente que existe um tempo de residência não ideal (SCHUMER et al., 2009), ou existe difusão anômala entre os componentes da mistura (HENRY; WEARNE, 2000).

Vários sistemas foram estudados neste trabalho, utilizando dados experimentais de equilíbrio líquido-vapor presentes na compilação DECHEMA.

O sistema glicerol-metanol que é bastante importante na produção de biodiesel (ANIKEEV; YAKOVLEVA, 2013) e também de polióis para utilização em polímeros (SONNTAG, 1982), foi estudado. Ele apresenta comportamento simples, conforme dados experimentais de (CHIU et al., 2005).

O sistema água – isopropanol foi estudado. Esse sistema possui um ponto de azeotropia, conforme dados de (SAZONOV, 1986).

Por fim, estudou-se o sistema água-ácido acético, que é altamente não linear, por possuir uma dimerização do ácido carboxílico na fase vapor, dificultando a modelagem (STEPHAN, 1987), conforme dados originais de (TSIPARIS; SMORIGAI, 1964).

## 4.2 FARMACOCINÉTICA

Farmacocinética é o estudo da evolução no tempo da absorção, distribuição, metabolismo e excreção de drogas ou fármacos, seja em seres humanos ou animais. Envolvendo como se dá o comportamento da concentração dessas drogas ao longo do tempo na corrente sanguínea (SPRULL et al., 2014).

Uma das maneiras de modelar como se comportará a droga na corrente sanguínea é o estudo de modelos compartimentalizados, podendo esses modelos terem um (SIMON et al., 2010), dois (KANNEGANTI; SIMON, 2011) ou mais compartimentos (GIANNI et al., 1995).

Pode-se esquematizá-los da seguinte maneira:

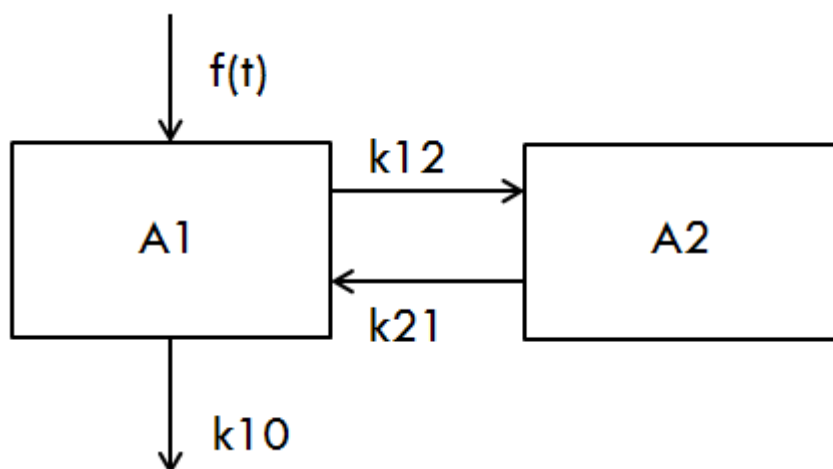


Figura 2. Esquema de um modelo de farmacocinética composto de dois compartimentos.



A expressão  $f(t)$  representa a injeção do medicamento na corrente sanguínea que pode assumir qualquer função que se deseje,  $k_{ij}$  representa a constante da taxa de transferência de massa do compartimento  $i$  para o compartimento  $j$ .

O compartimento  $A_1$  representa a corrente sanguínea, de onde se tem acesso a dados experimentais, já o compartimento  $A_2$  (e outros que possam existir) representam outros compartimentos do indivíduo, como por exemplo, órgãos, como fígado, rim, entre outros ou tecidos específicos.

Existem várias maneiras de representar as taxas de transferência de um compartimento a outro. As mais comuns são primeira ordem, Michaelis-Menten, Cinética fractal e Michaelis-Menten fractal (TUSZYNSKI et al.). Ainda, há quem use leis de potência para representar os dados experimentais obtidos, não relacionando com as taxas de transferência (MARSH et al., 2008).

Uma taxa de primeira ordem para o sistema apresentado na **Figura 2** tem sua descrição matemática como apresentado abaixo:

$$\frac{dA_1}{dt} = -k_{12}A_1 + k_{21}A_2 - k_{10}A_1 + f(t) \quad [31]$$

$$\frac{dA_2}{dt} = k_{12}A_1 - k_{21}A_2 \quad [32]$$

Pode-se ainda fracionalizar a taxa de transferência, conforme procedimento proposto por (DOKOUMETZIDIS et al., 2010b), em que uma transferência de massa de primeira ordem é transformada numa transferência de ordem  $\alpha$ . Para o sistema apresentado na **Figura 2**, a equação fracionária fica na forma:

$$\frac{dA_1}{dt} = -k_{12} A_1 + k_{21} {}_0D_t^{1-\alpha} A_2 - k_{10}A_1 + f(t) \quad [33]$$

$$\frac{dA_2}{dt} = k_{12} A_1 - k_{21} {}_0D_t^{1-\alpha} A_2 \quad [34]$$

As derivadas fracionárias presentes nessa equação são utilizando a definição de Riemann-Liouville, e portanto precisariam de condições iniciais em derivadas fracionárias de mesma ordem (como discutido na seção 2.3 deste trabalho). Portanto é necessário a transformação para derivadas de Caputo usando a seguinte relação (HENNION; HANERT, 2013):

$${}_0D_t^{1-\alpha}A(t) = {}^C_0D_t^{1-\alpha}A(t) + \frac{A(0)t^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} \quad [33]$$

Como no início não há presença de fármaco na corrente sanguínea, em geral as duas definições serão iguais para o caso de farmacocinética (DOKOUMETZIDIS et al., 2010b).

Uma maneira de resolver o sistema de equações formado, por se tratar de um sistema de equações diferenciais fracionárias lineares, é utilizando a técnica da transformada de Laplace (PODLUBNY, 1999):

$$L\left\{\frac{dA_1}{dt}\right\} = L\{-k_{12} A_1\} + L\{k_{21} {}^C_0D_t^{1-\alpha}A_2\} - L\{k_{10}A_1\} + L\{f(t)\}$$

$$s\tilde{A}_1(s) - A_1(0) = -k_{12}\tilde{A}_1(s) + k_{21}[s^{1-\alpha}\tilde{A}_2(s) - s^{-\alpha}A_2(0)] - k_{10}\tilde{A}_1(s) + F(s) \quad [36]$$

$$L\left\{\frac{dA_2}{dt}\right\} = L\{k_{12} A_1\} - L\{k_{21} {}^C_0D_t^{1-\alpha}A_2\}$$

$$s\tilde{A}_2(s) - A_2(0) = k_{12}\tilde{A}_1(s) - k_{21}[s^{1-\alpha}\tilde{A}_2(s) - s^{-\alpha}A_2(0)] \quad [37]$$

Isolando as variáveis de interesse e ainda sabendo que  $A_1(0) = 0$  e  $A_2(0) = 0$ :

$$\tilde{A}_1(s) = F(s) \cdot \frac{s^\alpha + k_{21}}{(s + k_{12} + k_{10})(s^\alpha + k_{21}) - k_{12} \cdot k_{21}} \quad [38]$$

$$\tilde{A}_2(s) = F(s) \cdot \frac{s^{\alpha-1} \cdot k_{12}}{(s + k_{12} + k_{10})(s^\alpha + k_{21}) - k_{12} \cdot k_{21}} \quad [39]$$

Após a transformação e resolução, se faz necessário encontrar a transformada inversa de Laplace. Há vários métodos numéricos já desenvolvidos. Vários foram testados por (SHENG et al., 2010), que chegaram à conclusão de que os métodos NILT e Invlap são bastante apropriados para cálculos envolvendo derivadas fracionárias.

Para este trabalho o método Invlap publicado originalmente por (HOOG, DE et al., 1982) e encontrado implementado com pequenas modificações em Matlab por (HOLLENBECK, 1996), que também havia sido usado no artigo de (DOKOUMETZIDIS et al., 2010b), que desenvolveram a fracionalização do sistema, foi utilizado.

Após a obtenção de  $A_1(t)$ , precisa-se do valor da concentração na corrente sanguínea ( $C_s(t)$ ), obtida com a equação (DOKOUMETZIDIS et al., 2010b):

$$C_s(t) = \frac{A_1(t)}{V_1} \quad [40]$$

Em que  $V_1$  é o volume aparente da cavidade sanguínea, que será estimado a partir de dados experimentais.

A ocorrência de transferência de massa de ordem fracionária indica que há dificuldade de difusão entre os tecidos ou aprisionamento da droga em tecidos profundos, o que ocasiona anomalias na difusão da droga (DOKOUMETZIDIS et al., 2010b).

A análise do comportamento de drogas que tenham difusão fracionária pelos tecidos do corpo indica que pode haver acumulação da droga durante uma infusão contínua, ou seja, não ocorre o estado estacionário que é o caso mais comum entre as drogas. Sendo esse o caso, conhecer a ordem fracionária da farmacocinética torna-se muito importante e estratégias diferenciadas de aplicação no indivíduo devem ser executadas (HENNION; HANERT, 2013).

Na equação [38], para avaliar a resposta do organismo a um impulso (nomenclatura bastante utilizada em controle de processos na engenharia (SEBORG et al., 2004)), ou na nomenclatura de farmacocinética a injeção em bolus, basta substituir  $F(s)$  pela dose que foi aplicada.

Por outro lado, quando outro tipo de injeção é feita como a infusão por um certo período de tempo (o que corresponde a um pulso na nomenclatura de engenharia), a abordagem não é tão simples.

A forma mais fácil de abordar o problema é considerar que dois degraus ocorreram, um positivo no tempo zero, e mais um de mesmo tamanho negativo no tempo de parada de injeção, o que pode ser representado pela seguinte equação:

$$\ddot{A}_i(s) = M \cdot \frac{1 - e^{-\theta s}}{s} \cdot G(s) = \frac{M}{s} \cdot G(s) - \frac{e^{-\theta s}}{s} \cdot G(s) \quad [41]$$

O segundo termo representa um tempo morto, ele significa que para tempos anteriores a  $\theta$  não existe degrau algum, e a partir de  $\theta$  há um degrau (no caso ele é negativo).

Aplicando-se então a propriedade das transformadas de Laplace (SEBORG et al., 2004):

$$L^{-1} \left\{ \frac{e^{-\theta s}}{s} \cdot G(s) \right\} (t) = H(t - \theta) L^{-1} \left\{ \frac{1}{s} \cdot G(s) \right\} (t - \theta) \quad [42]$$

Dessa maneira, basta encontrar a transformada inversa da primeira função e utilizar a solução duas vezes para tempos superiores a  $\theta$ . Suprimindo a função de Heaviside e impondo uma função com condições tem-se:

$$L^{-1} \left\{ \frac{1 - e^{-\theta s}}{s} \cdot G(s) \right\} (t) = \begin{cases} L^{-1} \left\{ \frac{1}{s} \cdot G(s) \right\} (t) & \text{se } t < \theta \\ L^{-1} \left\{ \frac{G(s)}{s} \right\} (t) - L^{-1} \left\{ \frac{G(s)}{s} \right\} (t - \theta) & \text{se } t \geq \theta \end{cases} \quad [43]$$

### 4.3 REAÇÕES QUÍMICAS

A modelagem matemática de uma reação química é de fundamental importância para o projeto de reatores químicos. Em geral, precisamos conhecer o que se chama de lei da taxa, uma expressão que informe como a concentração varia com o tempo (FOGLER, 2009).

Para reações elementares, a lei da taxa é bem simples, por exemplo para a reação apresentada na equação [44], a lei da taxa fica representada pela equação [45] (LEVENSPIEL, 2000).



$$-\frac{dC_A}{dt} = kC_A C_B \quad [45]$$

Em que: A, B, C e D são espécies químicas quaisquer

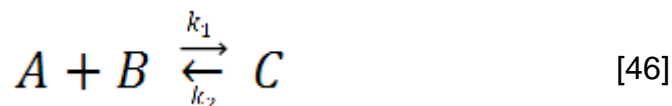
$k$  é a constante cinética da reação

$t$  é o tempo

$C_i$  indica a concentração da espécie química  $i$

Num reator mais complexo, várias reações podem ocorrer, sendo que pode haver reações consecutivas ou em paralelo, para ambos os casos pode-

se modelar o reator com base na variação da concentração com o tempo de cada uma das espécies químicas presentes (FOGLER, 2009), como a apresentada no exemplo abaixo:



A reação [46] indica uma reação reversível, enquanto a reação [47] indica uma reação irreversível entre as espécies químicas.

A modelagem matemática fica da seguinte maneira:

$$\frac{dC_A}{dt} = -k_1 C_A C_B + k_2 C_C \quad [48]$$

$$\frac{dC_B}{dt} = -k_1 C_A C_B + k_2 C_C - k_3 C_C C_B \quad [49]$$

$$\frac{dC_C}{dt} = k_1 C_A C_B - k_2 C_C - k_3 C_C C_B \quad [50]$$

$$\frac{dC_D}{dt} = k_3 C_C C_B \quad [51]$$

Se o reator for mantido a temperatura constante, as constantes  $k_i$  não variam com o tempo, e portanto, para obter o perfil de concentrações em função do tempo, de um reator em batelada, basta resolver o sistema de equações diferenciais formado (LEVENSPIEL, 2000).

Muitas vezes a reação apresenta um comportamento que se distancia da modelagem feita com reações elementares e outra lei da taxa em geral é proposta (FOGLER, 2009).

Há processos naturais que se comportam de maneira anômala à esperada pelas teorias padrão. Processos de difusão anômala estão presentes em processos geofísicos e geológicos e sistemas biológicos (METZLER; KLAFTER, 2004), além de sistemas porosos, como a superfície de um catalisador sólido (LENZI et al., 2011).

Cinéticas anômalas foram investigadas por (SHLESINGER et al., 1993), que relacionou comportamentos estranhos com dinâmicas caóticas, e subsequentemente com geometrias fractais, que podem ser formadas por

exemplo por agitação turbulenta. (SHLESINGER et al., 1993) ainda afirma que é possível ocorrer cinéticas estranhas em qualquer processo, sendo essas advindas de uma ordenação hierárquica do caminho aleatório percorrido pelos elementos do sistema.

Os fractais têm grande relação com o cálculo fracionário. Em aplicações práticas, primeiramente utilizando-se cinéticas ditas fractais, mais tarde foram relacionadas com o cálculo fracionário, por exemplo, nos estudos de farmacocinética (PEREIRA, 2010).

No trabalho de (METZLER; KLAFTER, 2004), os autores propuseram que em algumas equações de mecânica quântica os operadores integro diferenciais fracionários fazem parte de equações mestres de alguns processos não descritos bem com as abordagens clássicas.

A ordem fracionária está relacionada com o comportamento microscópico, diretamente ligado ao livre caminho quadrático médio das moléculas (HENRY; WEARNE, 2000). Ordens inferiores a 1 representam fenômenos de subdifusão, podendo ter origem em estruturas porosas ou com fraturas ou ainda em meios com estrutura fractal (HAVLIN; BEN-AVRAHAM, 2002). Enquanto que ordens superiores a 1 são características de fenômenos caóticos ou turbulentos, sendo fenômenos de superdifusão (SHLESINGER et al., 1987).

Todos esses trabalhos citados tratam basicamente de difusões anômalas, porém a nível microscópico; sempre existindo relação com o cálculo fracionário. Isso encoraja o uso dos operadores fracionários para utilização macroscópica, na descrição de reações químicas utilizando a lei da taxa.

Ao invés de propor outra lei da taxa que descreva bem o conjunto de reações, o que pode demandar tempo e ainda dependendo da expressão obtida ela pode não ter significado físico, é um dos objetivos desse trabalho mostrar que pode-se optar por uma abordagem fracionária, cujo significado estaria no fato de os reagentes e produtos por algum motivo terem difusão anômala no meio.

Utilizando o método de fracionalização proposto por (POPOVIĆ et al., 2011). As equações para a reação apresentada em [46] e [47] são apresentadas a seguir:

$$\frac{d^{\alpha_1} C_A}{dt^{\alpha_1}} = -k_1 C_A C_B + k_2 C_C \quad [52]$$

$$\frac{d^{\alpha_2} C_B}{dt^{\alpha_2}} = -k_1 C_A C_B + k_2 C_C - k_3 C_C C_B \quad [53]$$

$$\frac{d^{\alpha_3} C_C}{dt^{\alpha_3}} = k_1 C_A C_B - k_2 C_C - k_3 C_C C_B \quad [54]$$

$$\frac{d^{\alpha_4} C_D}{dt^{\alpha_4}} = k_3 C_C C_B \quad [55]$$

Em que:  $\alpha_i$  são as ordens das derivadas fracionárias de Caputo referentes a cada concentração.

Em um sistema de farmacocinética, como discutido na seção anterior deste trabalho, se o sistema for fracionalizado da mesma maneira que o sistema foi fracionalizado acima, ou seja, simplesmente trocando as derivadas originais por derivadas de ordem fracionária (método proposto por (POPOVIĆ et al., 2011)), em hipótese alguma poderão haver ordens de derivada diferentes para cada equação, pois caso contrário, há uma inconsistência física de não conservação da massa (DOKOUMETZIDIS et al., 2010a).

É de se esperar que o mesmo aconteça para quando o sistema trata de espécies químicas em reações químicas, gerando quebra no balanço de massa se as ordens forem diferentes. Isso realmente ocorre, o que será discutido na seção de resultados, apresentando uma prova de que o balanço só fecha se as ordens forem iguais. O sistema de equações diferenciais fica representado como a seguir:

$$\frac{d^{\alpha} C_A}{dt^{\alpha}} = -k_1 C_A C_B + k_2 C_C \quad [56]$$

$$\frac{d^{\alpha} C_B}{dt^{\alpha}} = -k_1 C_A C_B + k_2 C_C - k_3 C_C C_B \quad [57]$$

$$\frac{d^{\alpha} C_C}{dt^{\alpha}} = k_1 C_A C_B - k_2 C_C - k_3 C_C C_B \quad [58]$$

$$\frac{d^{\alpha} C_D}{dt^{\alpha}} = k_3 C_C C_B \quad [59]$$

Pode-se então dizer que o sistema reacional se comporta de maneira fracionária de ordem  $\alpha$ . Para que o sistema fique dimensionalmente correto, é necessário que haja uma constante de tempo multiplicando a derivada fracionária, deixando a parte esquerda das equações com unidade de concentração por tempo (POPOVIĆ et al., 2013), ou todas as constantes

cinéticas devem compensar a unidade da ordem da derivada, abordagem que será utilizada neste trabalho.

#### 4.4 EQUAÇÕES DIFERENCIAIS PARCIAIS FRACIONÁRIAS

Uma equação diferencial é dita parcial quando ela apresenta um número finito de derivadas parciais com relação a mais de uma variável independente, por exemplo, tempo e espaço em uma ou mais direções (SPERANDIO et al., 2003).

Pode-se escolher entre métodos analíticos e numéricos para sua resolução, mas em geral para equações mais complexas somente métodos numéricos podem ser empregados. Surge então, a necessidade de encontrar um método adequado para a solução.

O método dos volumes finitos é bastante utilizado em problemas científicos e de engenharia (SPERANDIO et al., 2003), estando implementado em vários softwares comerciais (MALISKA, 2012).

O método baseia-se na divisão do domínio em volumes e integração da equação diferencial em cada um dos volumes, ocorrendo algumas aproximações nesse processo (VERSTEEG; MALALASEKERA, 1995).

Como exemplo pode-se utilizar uma equação de transferência de calor unidirecional em estado transiente, fenômeno representado pela seguinte equação diferencial (INCROPERA et al., 2008):

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\partial T}{\partial x} \left( K \frac{\partial T}{\partial x} \right) + \dot{q} \quad [60]$$

Como condição de contorno pode-se estudar a de Dirichlet:

$$T(0, t) = T_A \quad [61]$$

$$T(L, t) = T_B \quad [62]$$

Em que L é o contorno direito,  $T_A$  e  $T_B$  são temperaturas especificadas.

Podemos dividir o domínio, chamando os volumes adjacentes como se segue na figura a seguir:



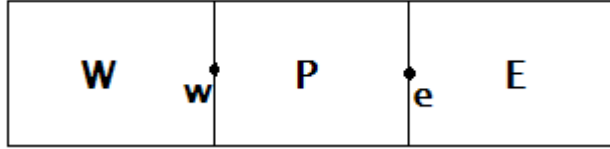


Figura 3. Representação dos volumes centrais do método dos volumes finitos.

Em que P é o volume central, E é o volume a leste, W o volume a oeste, e é a face leste e w é a face oeste.

Integrando a equação diferencial em cada um dos volumes:

$$\int_z \int_y \int_{x_w}^{x_e} \rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} dx dy dz = \int_z \int_y \int_{x_w}^{x_e} \left[ \frac{\partial T}{\partial x} \left( K \frac{\partial T}{\partial x} \right) + \dot{q} \right] dx dy dz \quad [63]$$

Obtém-se:

$$\rho_P C_{p_P} \frac{\partial T}{\partial t_P} \Delta x \Delta y \Delta z = \left[ \left( K \frac{\partial T}{\partial x} \right)_e - \left( K \frac{\partial T}{\partial x} \right)_w + q_P \Delta x \right] \Delta y \Delta z \quad [64]$$

As derivadas precisam de aproximações, há muitas disponíveis na literatura, aqui apresenta-se uma simples, diferenças centrais (SPERANDIO et al., 2003):

$$\frac{\partial T}{\partial x_e} \cong \frac{T_E - T_P}{\Delta x} \quad [65]$$

$$\frac{\partial T}{\partial x_w} \cong \frac{T_P - T_W}{\Delta x} \quad [66]$$

Considerando a densidade, o calor específico e a condutividade térmica constante, a equação final torna-se:

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t_P} \Delta x = K \left( \frac{T_E - T_P}{\Delta x} - \frac{T_P - T_W}{\Delta x} \right) + q_P \Delta x \quad [67]$$

Isolando a derivada temporal tem-se:

$$\frac{\partial T}{\partial t_P} = \frac{K}{\rho C_p} \left( \frac{T_E - 2 T_P + T_W}{\Delta x^2} \right) + \frac{q_P}{\rho C_p} \quad [68]$$

Nota-se que isso corresponde a um sistema de equações formado por equações iguais a apresentada em todos os volumes de controle. Se houver

derivada temporal, o sistema será diferencial, se não houver, será um sistema algébrico.

Para resolver o sistema em estado transiente precisa-se aproximar a derivada temporal. Em um método totalmente implícito com passo no tempo igual a  $h$  tem-se:

$$\frac{T_P - T_P^0}{h} = \frac{K}{\rho C_p} \left( \frac{T_E - 2 T_P + T_W}{\Delta x^2} \right) + \frac{q_P}{\rho C_p} \quad [69]$$

Em que  $T_P^0$  é a temperatura no ponto P no tempo imediatamente anterior ao que se deseja obter.

O método é estabelecido para obtermos um sistema de equações da seguinte forma (VERSTEEG; MALALASEKERA, 1995):

$$a_p T_P = a_e T_E + a_w T_W + b_p. \quad [70]$$

Sendo  $a_p$ ,  $a_e$  e  $a_w$  chamados de coeficientes e  $b_p$  chamado de termo fonte.

Rearranjando a expressão, tem-se:

$$\left( \rho C_p \Delta x + \frac{2 K h}{\Delta x} \right) T_P = \left( \frac{K h}{\Delta x} \right) T_E + \left( \frac{K h}{\Delta x} \right) T_W + \rho C_p \Delta x T_P^0 + q_P h \Delta x \quad [71]$$

Assim tem-se:

$$a_e = a_w = \frac{K h}{\Delta x} \quad [72]$$

$$a_p = a_e + a_w + \rho C_p \Delta x \quad [73]$$

$$b_p = \rho C_p \Delta x T_P^0 + q_P h \Delta x \quad [74]$$

Esses coeficientes e termos fonte são válidos para os volumes internos. Para os volumes externos, tem-se que aplicar as condições de contorno. Há várias maneiras de se fazer isso, por exemplo: incorporação das condições no volume vizinho ao contorno, volumes fictícios, volumes de espessura zero, meio volume (VERSTEEG; MALALASEKERA, 1995). Aqui será apresentado a técnica de incorporação nos volumes adjacentes.

Para o contorno esquerdo tem-se:

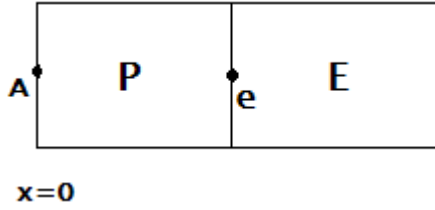


Figura 4. Volumes do contorno esquerdo do método dos volumes finitos.

As aproximações das derivadas ficam:

$$\frac{\partial T}{\partial x_e} \cong \frac{T_E - T_P}{\Delta x} \quad [75]$$

$$\frac{\partial T}{\partial x_w} \cong \frac{T_P - T_A}{\Delta x/2} \quad [76]$$

Logo:

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t_P} \Delta x = K \left( \frac{T_E - T_P}{\Delta x} - \frac{T_P - T_A}{\Delta x/2} \right) + q_P \Delta x \quad [77]$$

$$\frac{T_P - T_P^0}{h} = \frac{K}{\rho C_p} \left( \frac{T_E - 3 T_P + 2 T_A}{\Delta x^2} \right) + \frac{q_P}{\rho C_p} \quad [78]$$

O que gera para o contorno esquerdo:

$$a_e = \frac{K h}{\Delta x} \quad [79]$$

$$a_w = 0 \quad [80]$$

$$a_p = 3 a_e + \rho C_p \Delta x \quad [81]$$

$$b_p = \rho C_p \Delta x T_P^0 + q_P h \Delta x + \frac{2 T_A K h}{\Delta x} \quad [82]$$

Para o contorno direito tem-se:

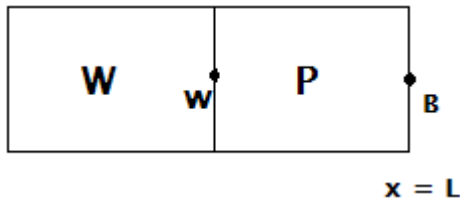


Figura 5. Volumes do contorno direito do método dos volumes finitos.

As aproximações das derivadas ficam:

$$\frac{\partial T}{\partial x_e} \cong \frac{T_B - T_P}{\Delta x/2} \quad [83]$$

$$\frac{\partial T}{\partial x_w} \cong \frac{T_P - T_W}{\Delta x} \quad [84]$$

Logo:

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t_p} \Delta x = K \left( \frac{T_B - T_P}{\Delta x/2} - \frac{T_P - T_W}{\Delta x} \right) + q_p \Delta x \quad [85]$$

$$\frac{T_P - T_P^0}{h} = \frac{K}{\rho C_p} \left( \frac{2T_B - 3T_P + T_W}{\Delta x^2} \right) + \frac{q_p}{\rho C_p} \quad [86]$$

O que gera para o contorno direito:

$$a_e = 0 \quad [87]$$

$$a_w = \frac{K h}{\Delta x} \quad [88]$$

$$a_p = 3 a_w + \rho C_p \Delta x \quad [89]$$

$$b_p = \rho C_p \Delta x T_P^0 + q_p h \Delta x + \frac{2T_B K h}{\Delta x} \quad [90]$$

A abordagem dessa forma traz grande dinamismo ao método, pois qualquer que seja a equação diferencial pode de alguma maneira ser colocada nessa forma, e o algoritmo para solução será o mesmo, somente alterando os coeficientes e termos fonte (VERSTEEG; MALALASEKERA, 1995).

Não é objetivo de este trabalho apresentar grande aprofundamento do método, porém vale ressaltar que o método serve para resolver sistemas grandes de equações diferenciais, com transferência de massa, de quantidade de movimento e de calor, necessitando sempre alguma estratégia para unir as equações, chamada de acoplamento (MALISKA, 2012).

Há diversos métodos de solução de equações diferenciais parciais fracionárias disponíveis, como por exemplo, para resolver equações parciais no

tempo e espaço (ZHANG, 2009), somente no espaço (RAHMAN et al., 2014) e somente no tempo (STOKES et al., 2015).

Este trabalho busca iniciar um desenvolvimento do método dos volumes finitos no espaço, para sua aplicação na resolução de equações diferenciais parciais que sejam fracionárias somente no tempo. Isso pode ser aplicado em algoritmos que o pesquisador já tenha implementado utilizando a abordagem inteira, pois como apresentado a cima, somente os coeficientes e termos fonte serão alterados pela presença fracionária.

O uso de derivadas temporais fracionárias já foi bastante exemplificado ao longo deste trabalho, por isso a necessidade de haver um método simples para a solução de equações diferenciais parciais fracionárias, para que algum pesquisador possa investigar seu fenômeno, se esse fenômeno por algum motivo possa se apresentar como fracionário.

A equação apresentada aqui é bastante simples, e quando apresentada com o termo de calor gerado  $q=0$  e condições de contorno homogêneas é possível obter-se uma solução analítica facilmente pelo método de separação de variáveis, o qual pode ser observado por exemplo em (OLIVEIRA; MAIORINO, 2003).

A eficiência do método será comparada com as soluções analíticas dos problemas estudados.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 TANQUE FLASH

Nos resultados apresentados nessa seção sempre o valor de  $x$  ou  $y$  utilizado nas equações de balanço, mostrado nos gráficos e citado no texto são do primeiro componente citado na descrição do sistema.

O primeiro sistema que foi estudado foi o sistema metanol-glicerol. Um diagrama de fases em termos da pressão, gerado a partir da lei de Raoult modificada, está apresentado na Figura 6:

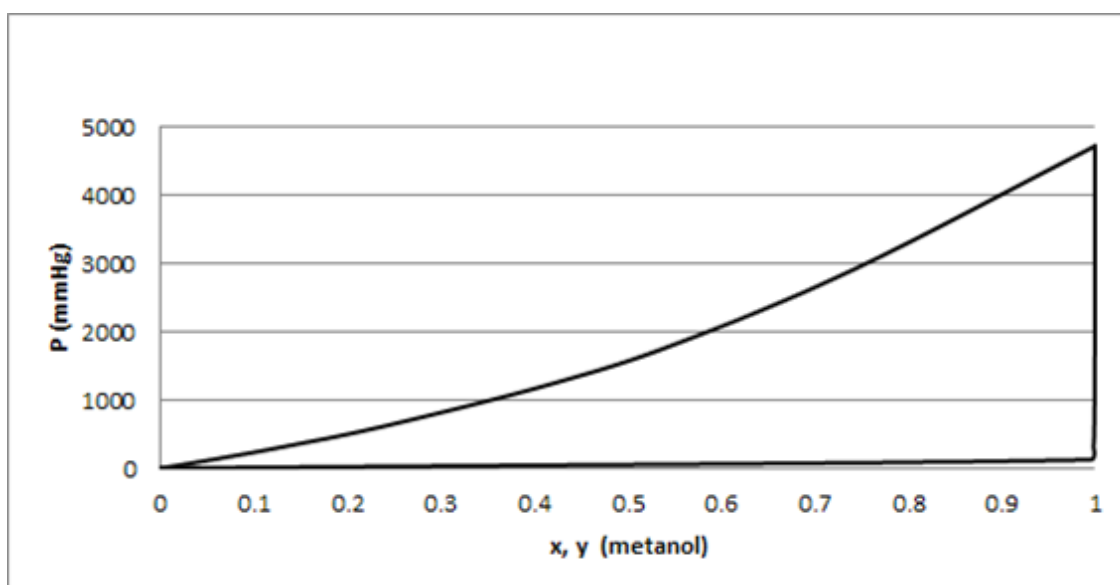


Figura 6. Diagrama de fases para o sistema metanol-glicerol

Os vários estados estacionários possíveis para um tanque flash a 120 °C é apresentado na Figura 7:

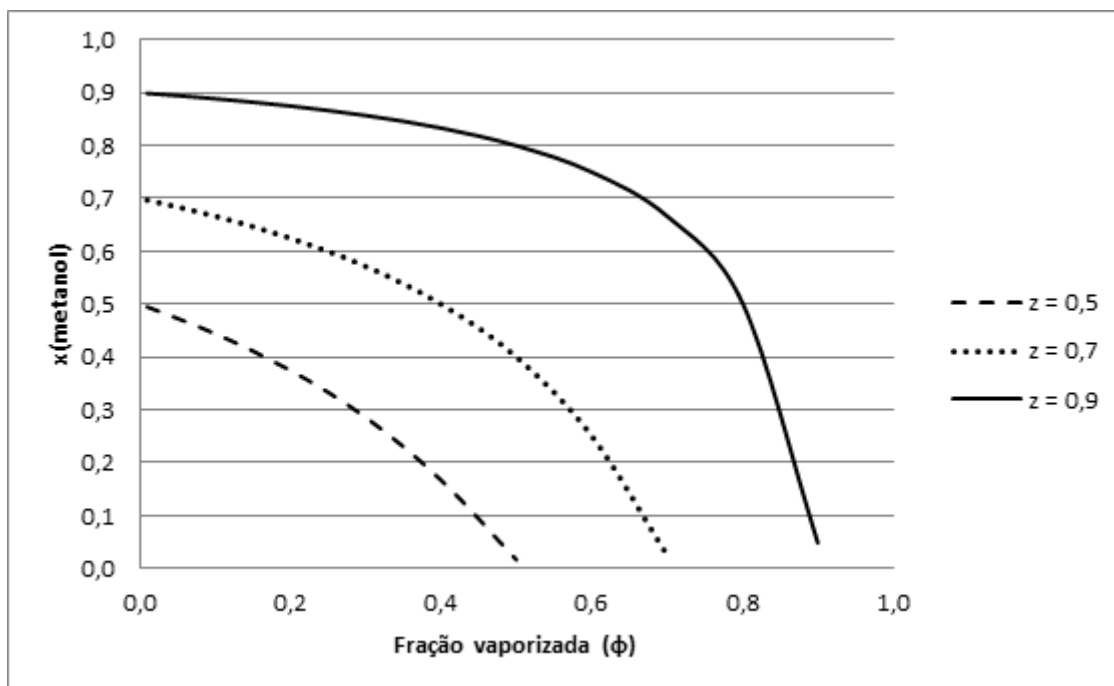


Figura 7. . Estados estacionários do flash contendo metanol e glicerol

Dois pontos foram estudados, a transição de um estado com  $z=0,9$ ,  $x=0,8000$  e conseqüente  $\phi = 0,5$  (ponto A1), até estados de mesma composição de alimentação, porém aplicando-se um degrau na retirada de vapor, ou seja, alterando o valor de  $\phi$ . Dois pontos foram estudados:  $\phi = 0,9$  (ponto B1) e  $\phi = 0,1$  (ponto C1).

Essas transições para quando a ordem da derivada vale 1, ou seja, de ordem inteira está apresentada na Figura 8 e na Figura 9.

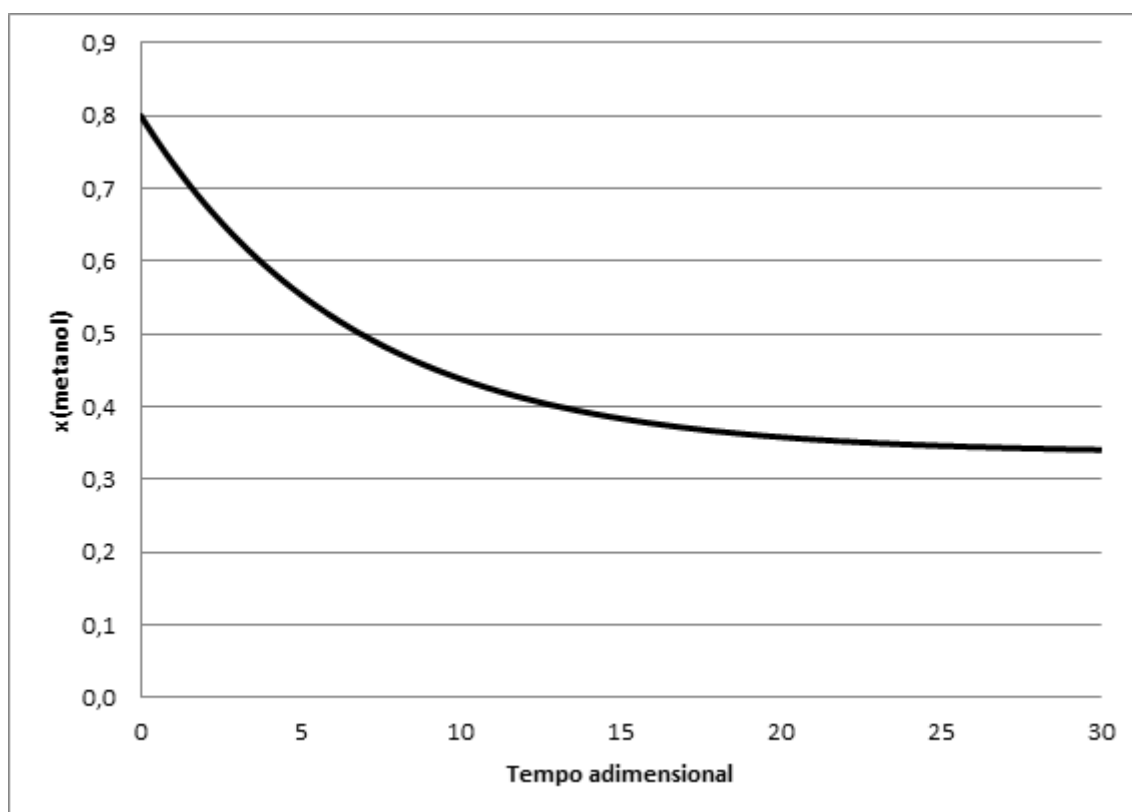


Figura 8. Transição de ordem inteira (metanol + glicerol) ponto A1 até ponto B1.

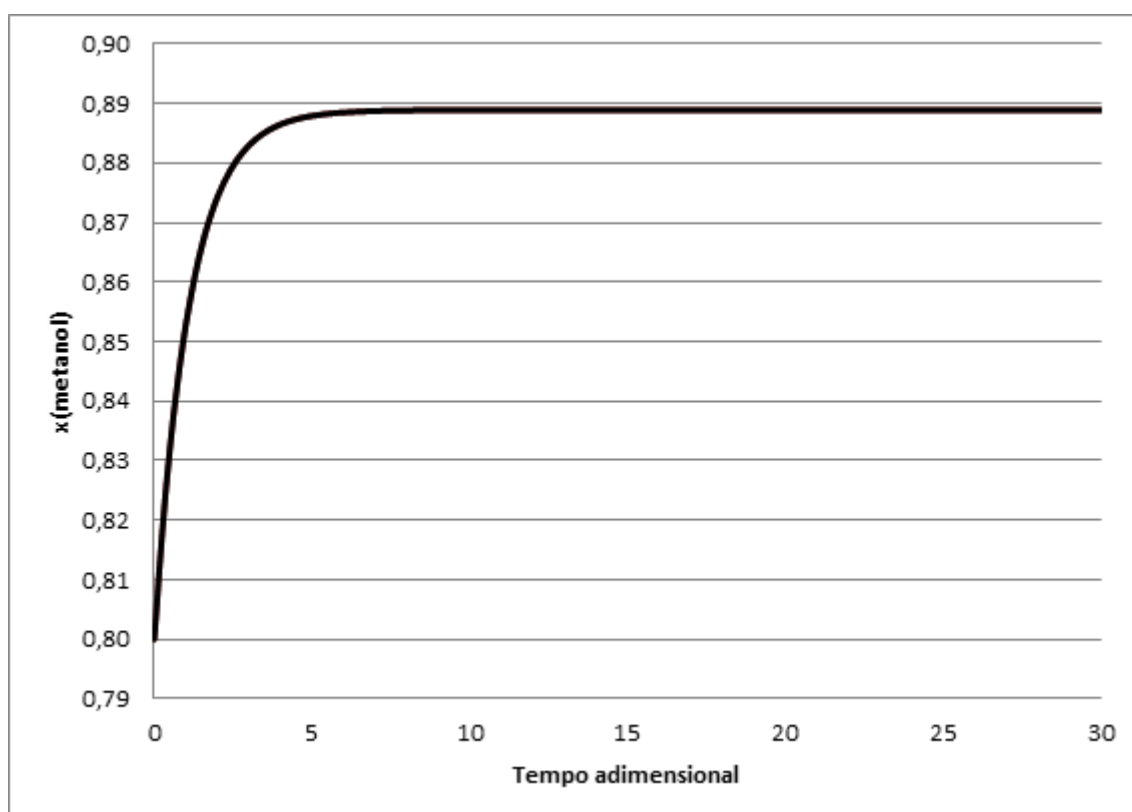


Figura 9. Transição de ordem inteira (metanol + glicerol) ponto A1 até ponto C1.



Resolvendo a equação [27] para diferentes ordens de derivadas, foi possível observar o comportamento apresentado na Figura 10 e na Figura 11.

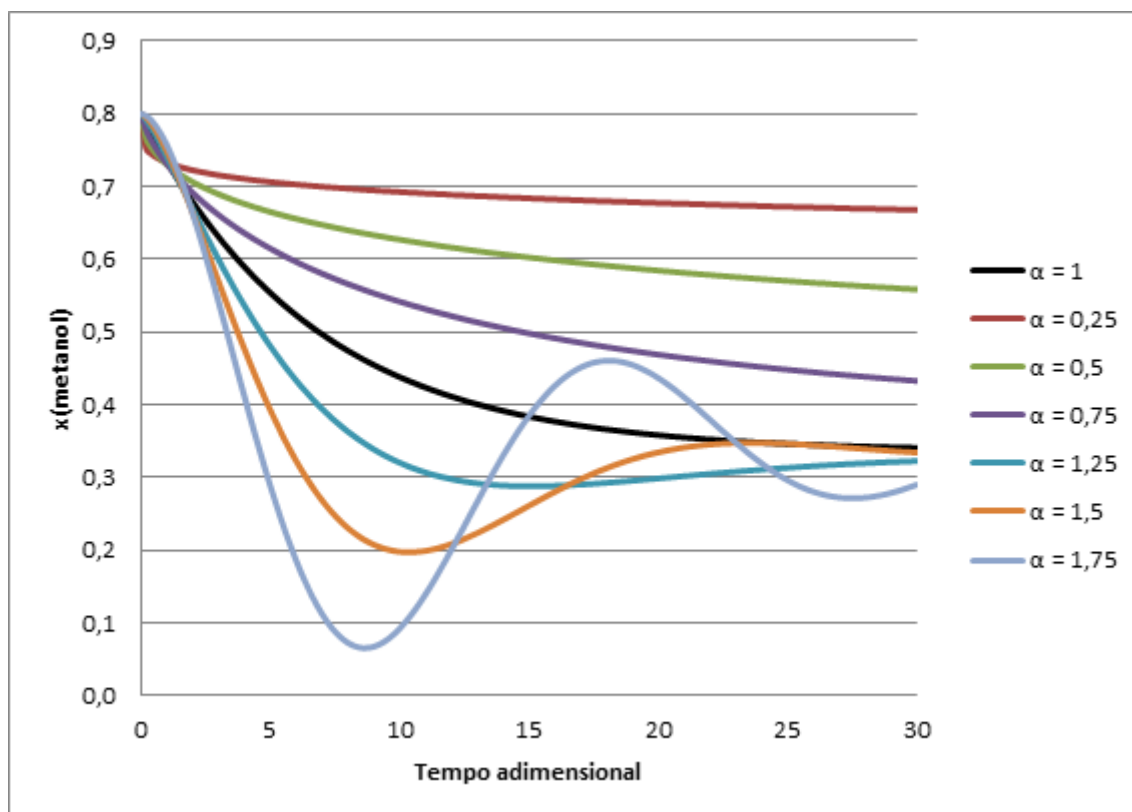


Figura 10. Transição de ordens fracionárias (metanol + glicerol) ponto A1 até ponto B1.

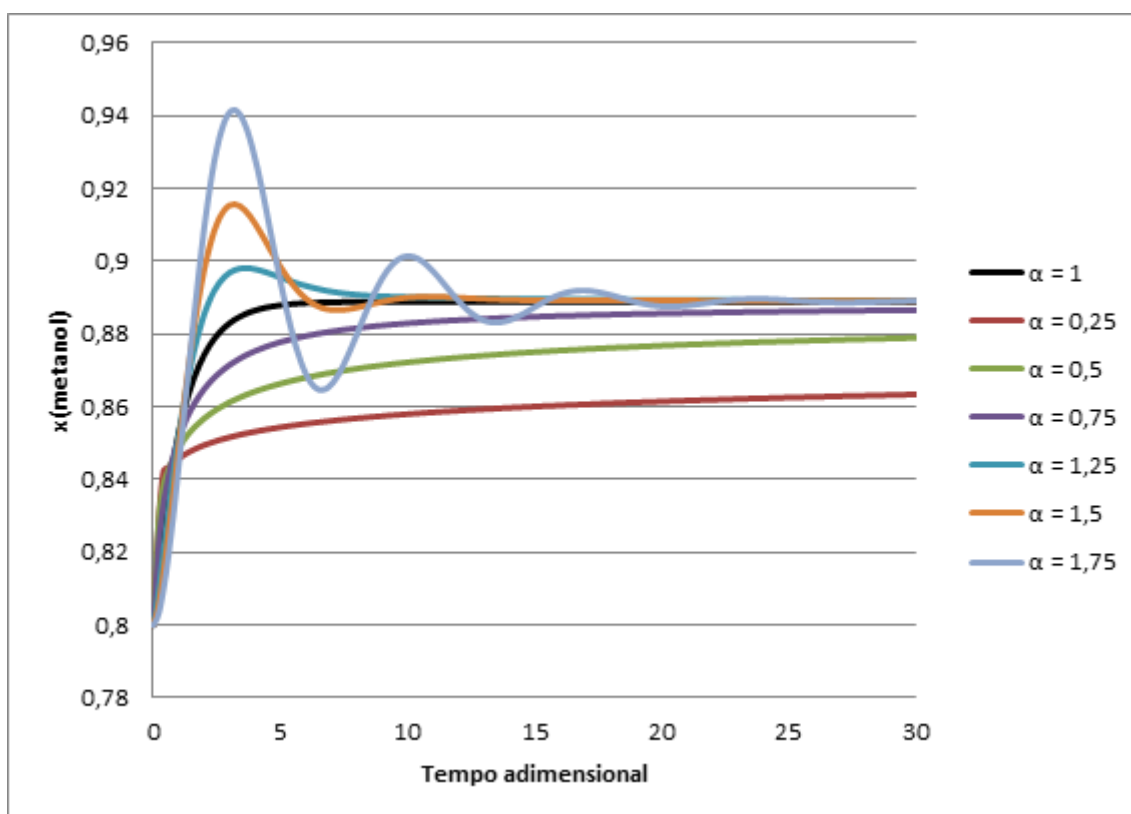


Figura 11. Transição de ordens fracionárias (metanol + glicerol) ponto A1 até ponto C1.

No sistema isopropanol-água, que possui um ponto de azeotropia, como mostra o diagrama de fases da Figura 12, os estados estacionários de um flash isotérmico a 25°C é apresentado na Figura 13.

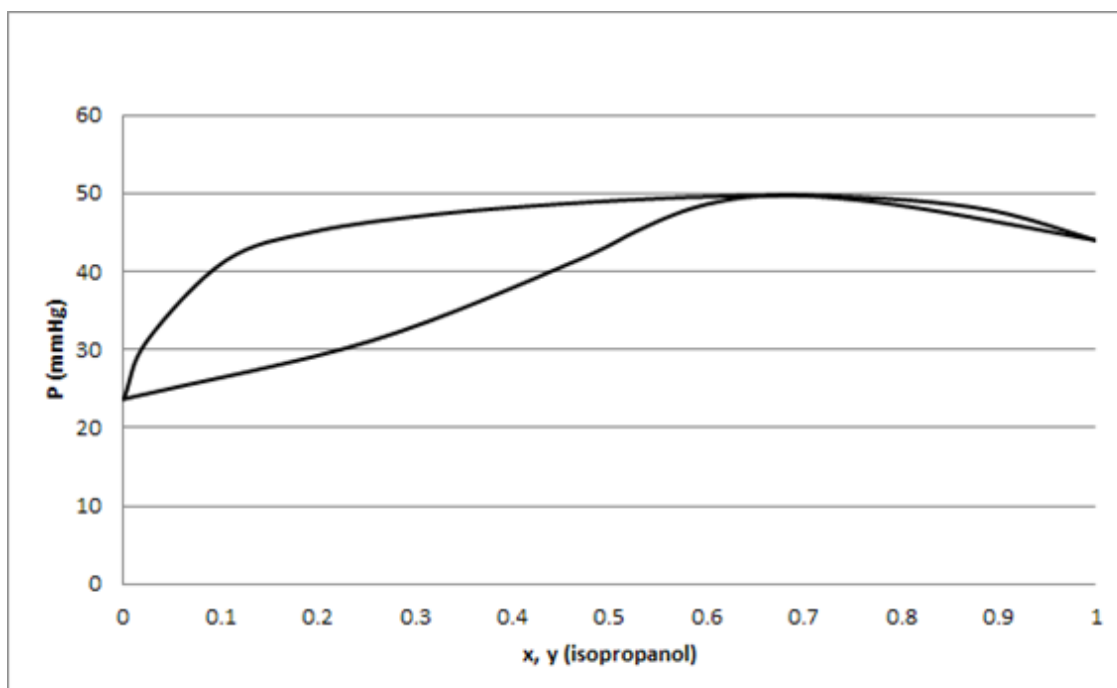


Figura 12. Diagrama de fases para o sistema isopropanol - água.

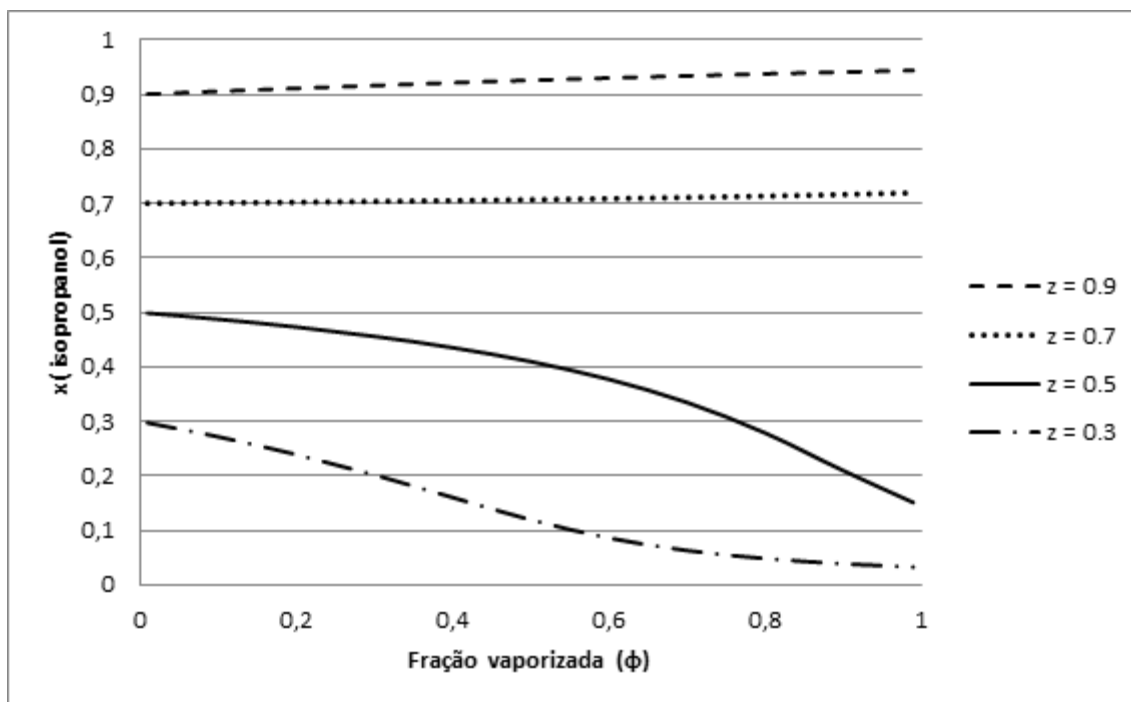


Figura 13. Estados estacionários do flash contendo isopropanol e água

Os mesmos tipos de transição entre estados estacionários foram estudados. Apresentados aqui estão a transição do ponto A2 em que  $z = 0,5$ ,  $\phi = 0,4$  (com consequente  $x = 0,4355$ ) até os pontos B2 ( $\phi = 0,9$ ) e C2 ( $\phi = 0,1$ ).

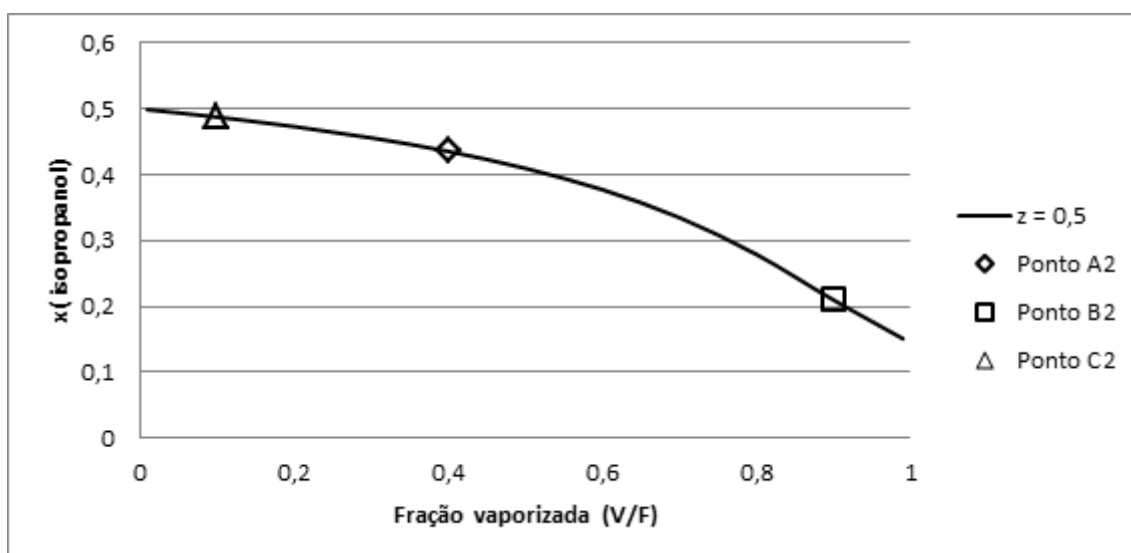


Figura 14. Pontos de transição estudados para o sistema isopropanol + água

A transição de ordem inteira é apresentada na Figura 15 e na Figura 16, enquanto que as curvas para diferentes ordens fracionárias são apresentadas na Figura 17 e na Figura 18.

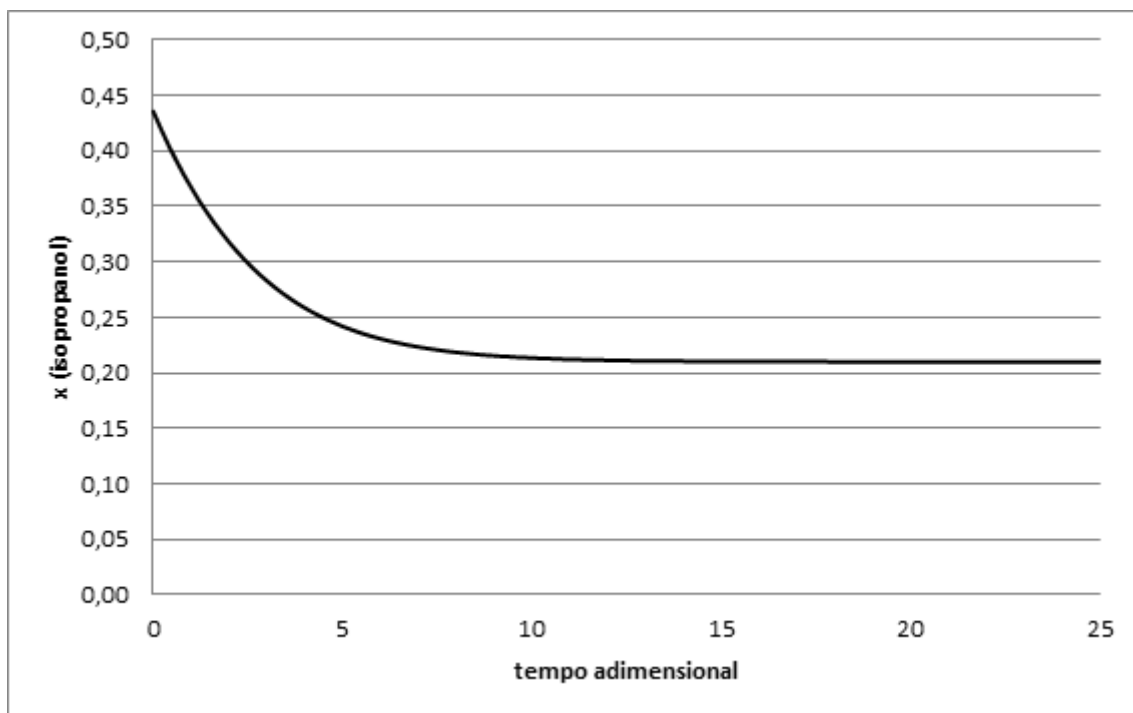


Figura 15. Transição de ordem inteira (isopropanol + água) ponto A2 até ponto B2.

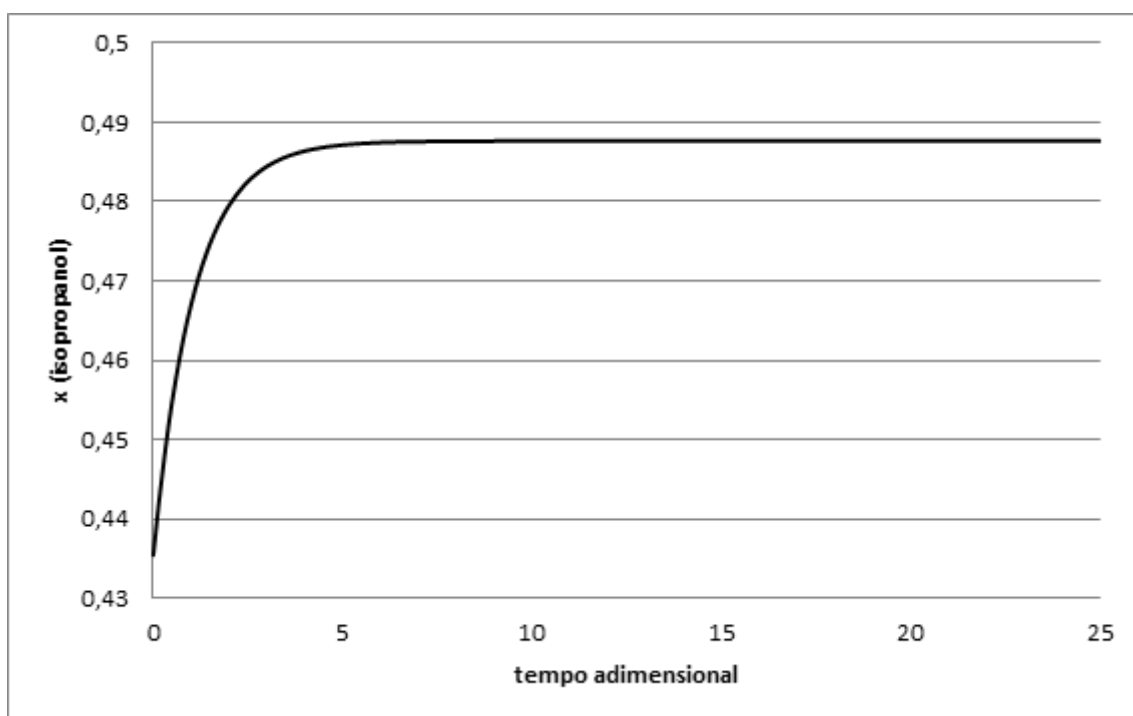


Figura 16. Transição de ordem inteira (isopropanol + água) ponto A2 até ponto C2

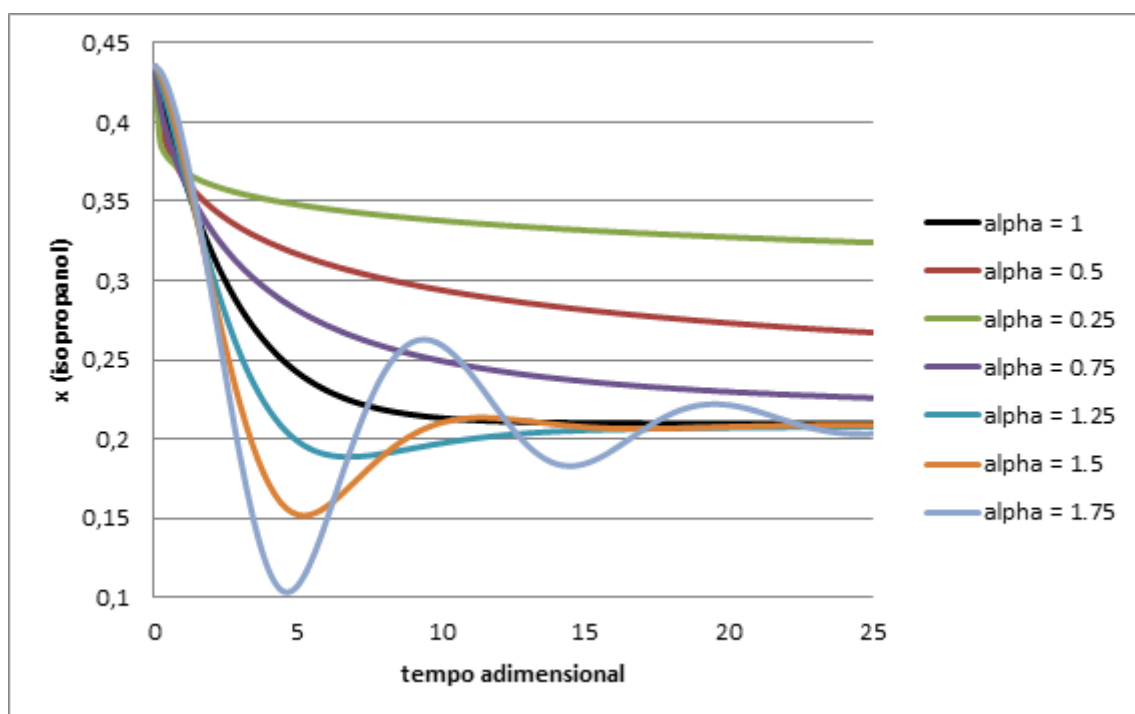


Figura 17. Transição de ordens fracionárias (isopropanol + água) ponto A2 até ponto B2.

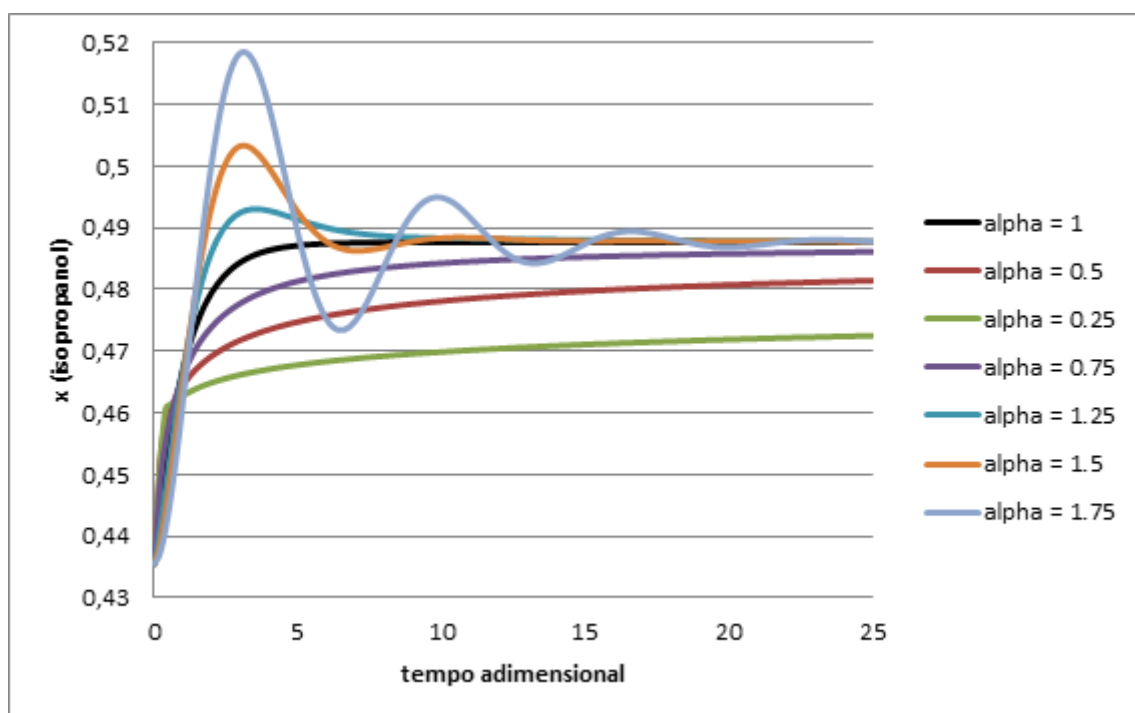


Figura 18. Transição de ordens fracionárias (isopropanol + água) ponto A2 até ponto C2.

Para o sistema água-ácido acético a mesma abordagem foi utilizada, entretanto não é mais válida a lei de Raoult, pois deve-se considerar a dimerização do ácido carboxílico na fase vapor. A maneira de se calcular o valor de  $y$  para utilização na equação [27] pode ser vista em (STEPHAN, 1987).

O diagrama de fases é apresentado na Figura 19, e os estados estacionários de um flash binário na Figura 20.

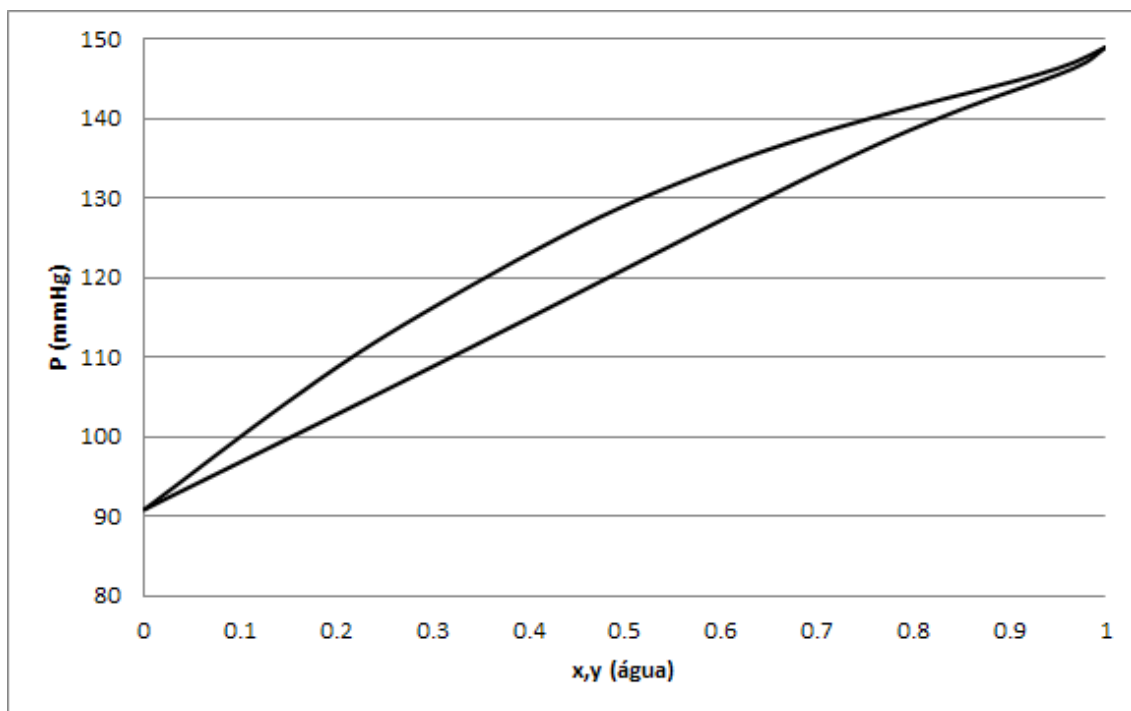


Figura 19. Diagrama de fases para o sistema água - ácido acético.

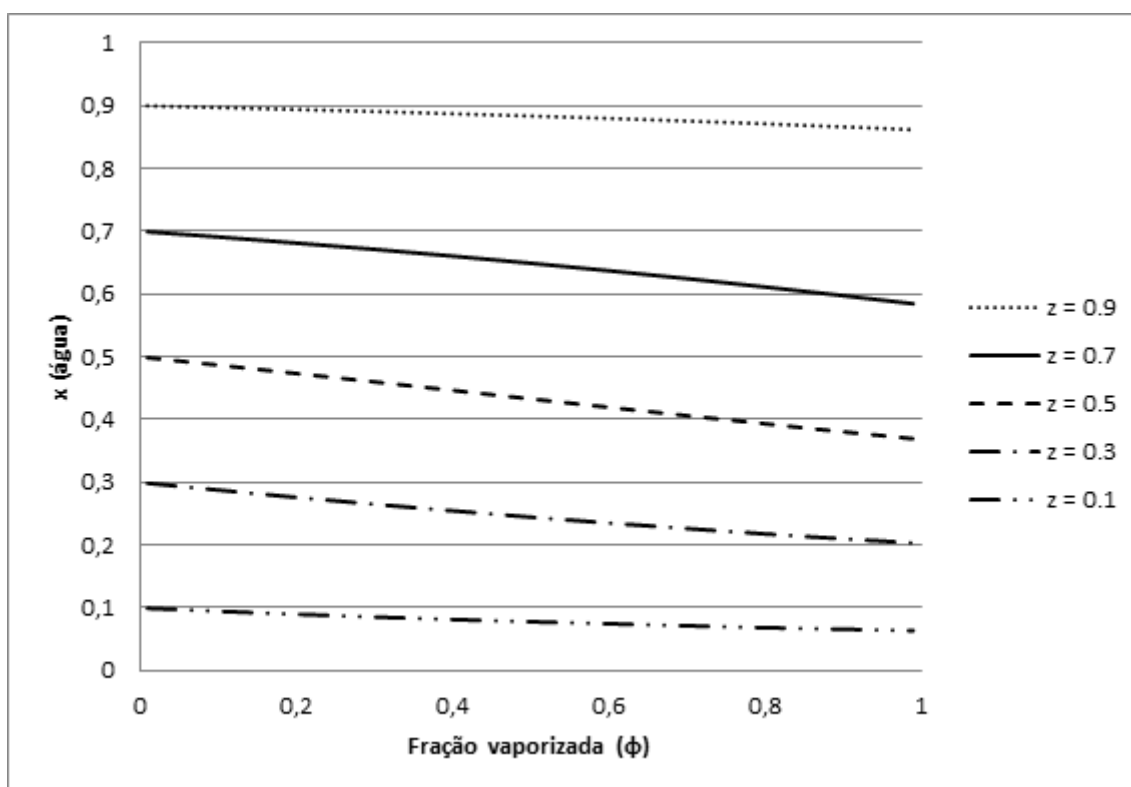


Figura 20. Estados estacionários do flash contendo água e ácido acético

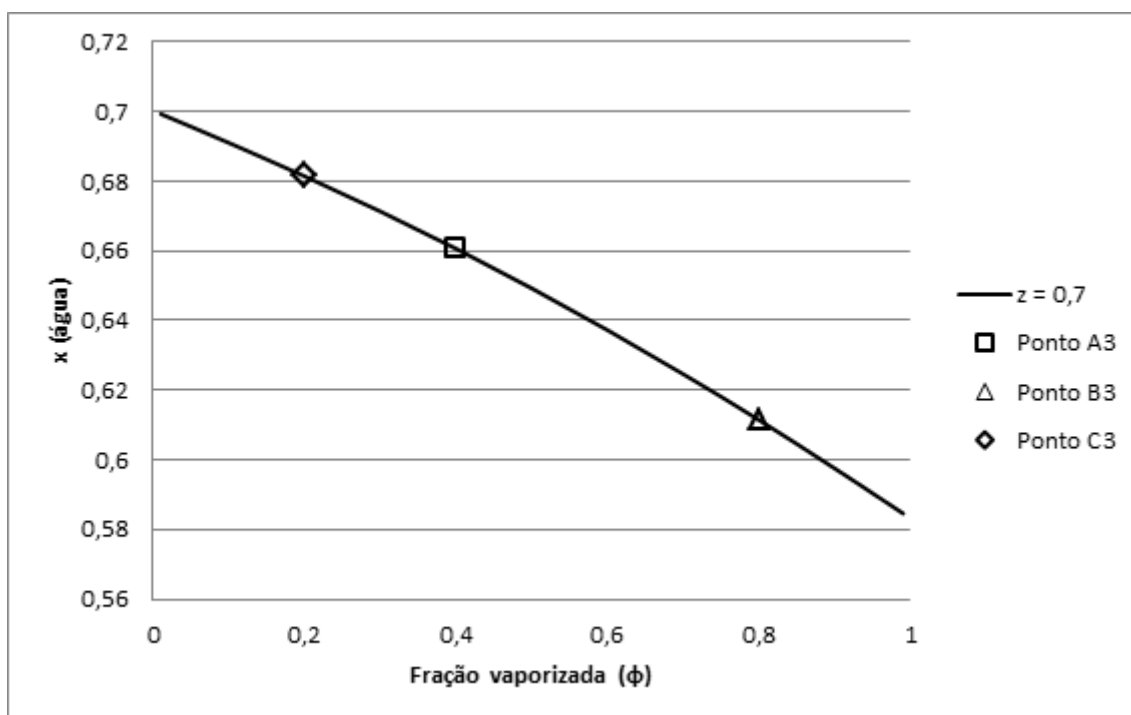


Figura 21. Pontos de transição estudados para o sistema água + ácido acético

As transições entre estados estacionários foram também estudadas. O ponto inicial (A3) foi em  $z = 0,7$ ,  $\phi = 0,4$ , com consequente  $x = 0,6606$ , e a transição ocorreu até  $\phi = 0,8$  (Ponto B3) e  $\phi = 0,2$  (ponto C3). As curvas como

nos sistemas anteriores podem ser observadas na Figura 22, na Figura 23, na Figura 24 e na Figura 25.

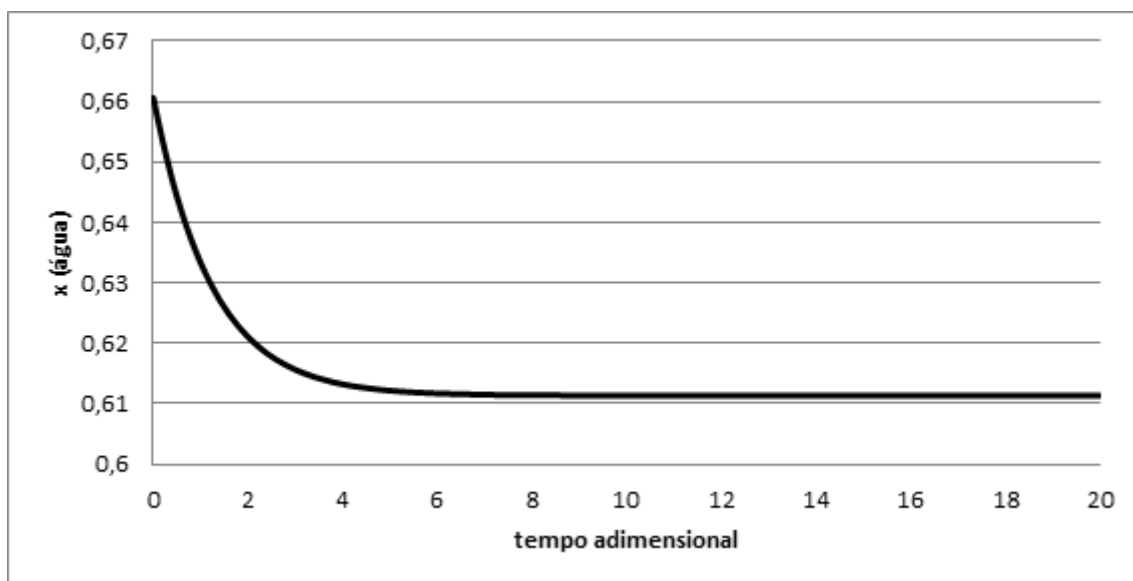


Figura 22. Transição de ordem inteira (água + ácido acético) ponto A3 até ponto B3

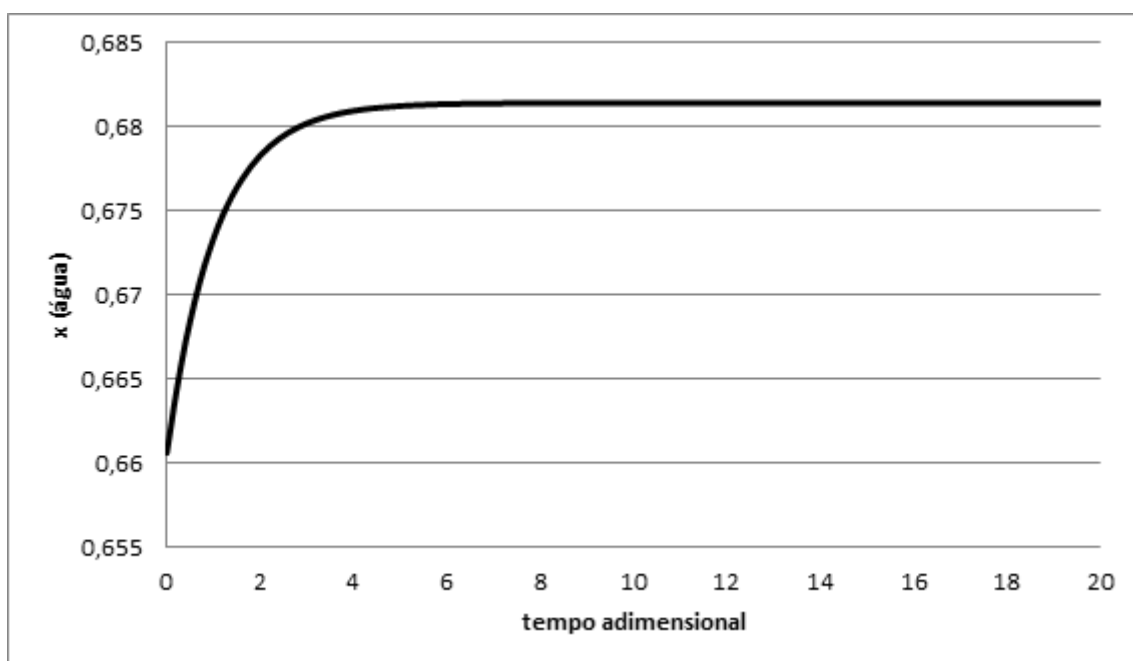


Figura 23. Transição de ordem inteira (água + ácido acético) ponto A3 até ponto C3



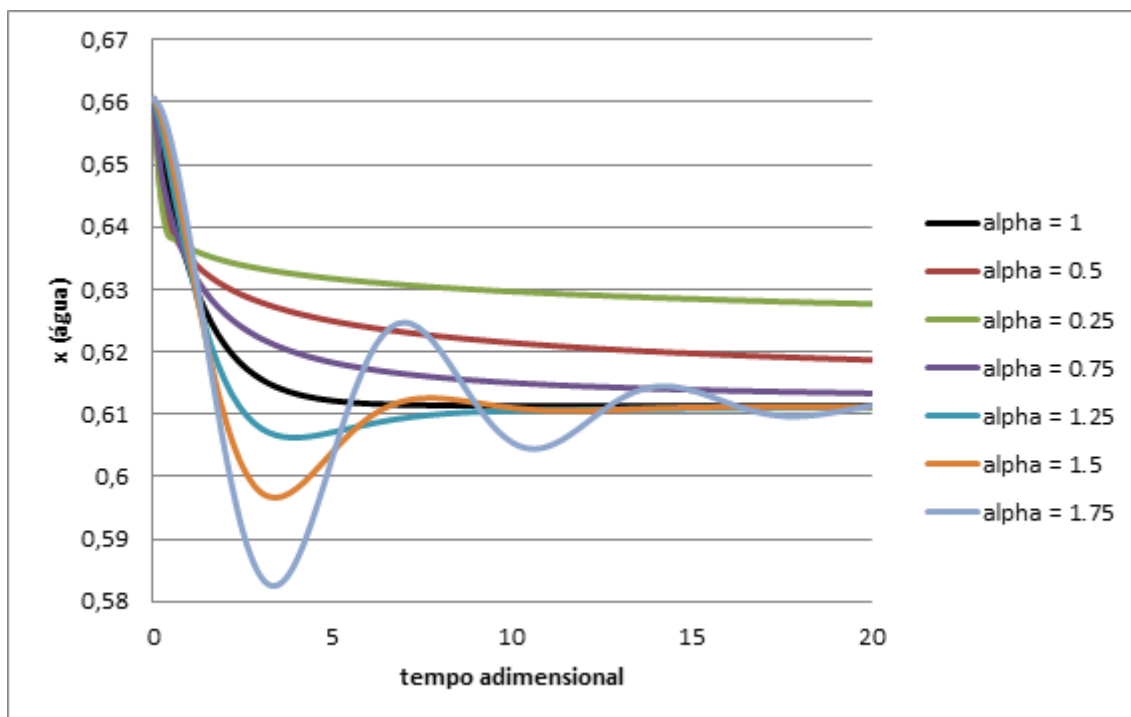


Figura 24. Transição de ordens fracionárias (água + ácido acético) ponto A3 até ponto B3

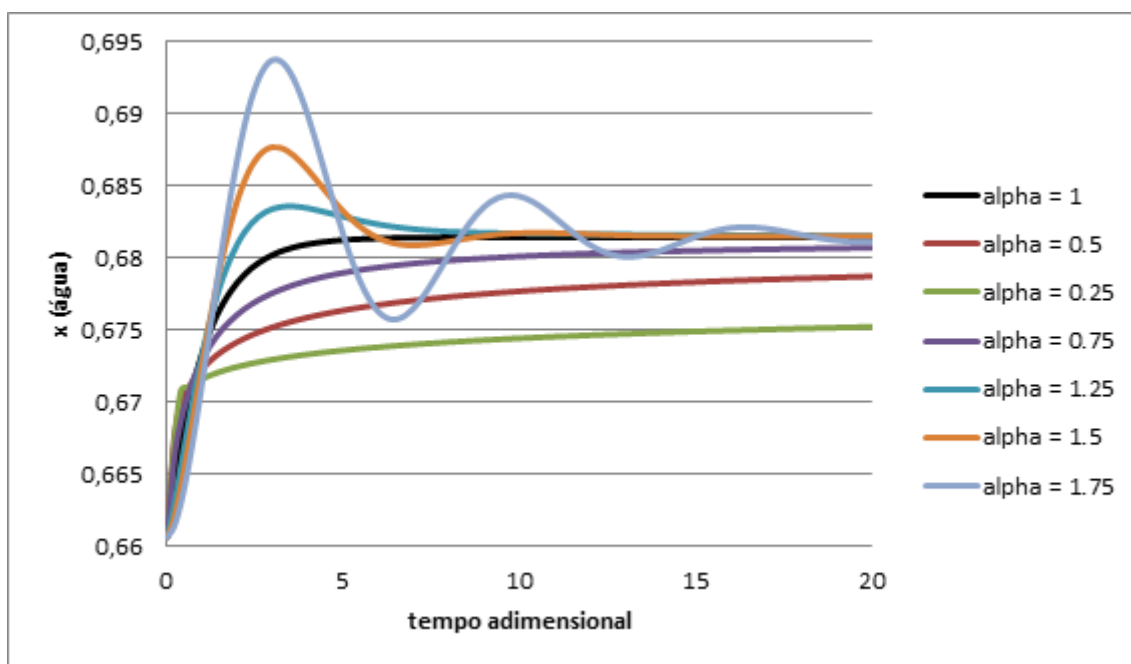


Figura 25. Transição de ordens fracionárias (água + ácido acético) ponto A3 até ponto C3

O comportamento de todos os sistemas foi muito parecido, não importando o tipo de não-idealidade termodinâmica apresentado. Para ordens de derivada menores do que 1 apresentam comportamento rápido no início e demoram a chegar no estado estacionário, comportamento que se acentua quanto menor a derivada. Para ordens maiores do que um, surge uma

oscilação natural do processo, fenômeno completamente não esperado de um processo como esse, sendo que a oscilação fica cada vez mais forte quanto maior é a ordem da derivada.

Essas observações já haviam sido apresentadas por (FLORES-TLACUAHUAC; BIEGLER, 2014), porém aqui foi comprovado o comportamento para modelos termodinâmicos bem mais complexos.

Outro aspecto importante de um tanque flash é o comportamento da pressão interna em função do tempo. A pressão possui comportamento igual ao da composição, por isso não convém colocar todos os sistemas novamente, por isso é apresentado na Figura 26 apenas a transição do ponto A2 ao ponto B2.

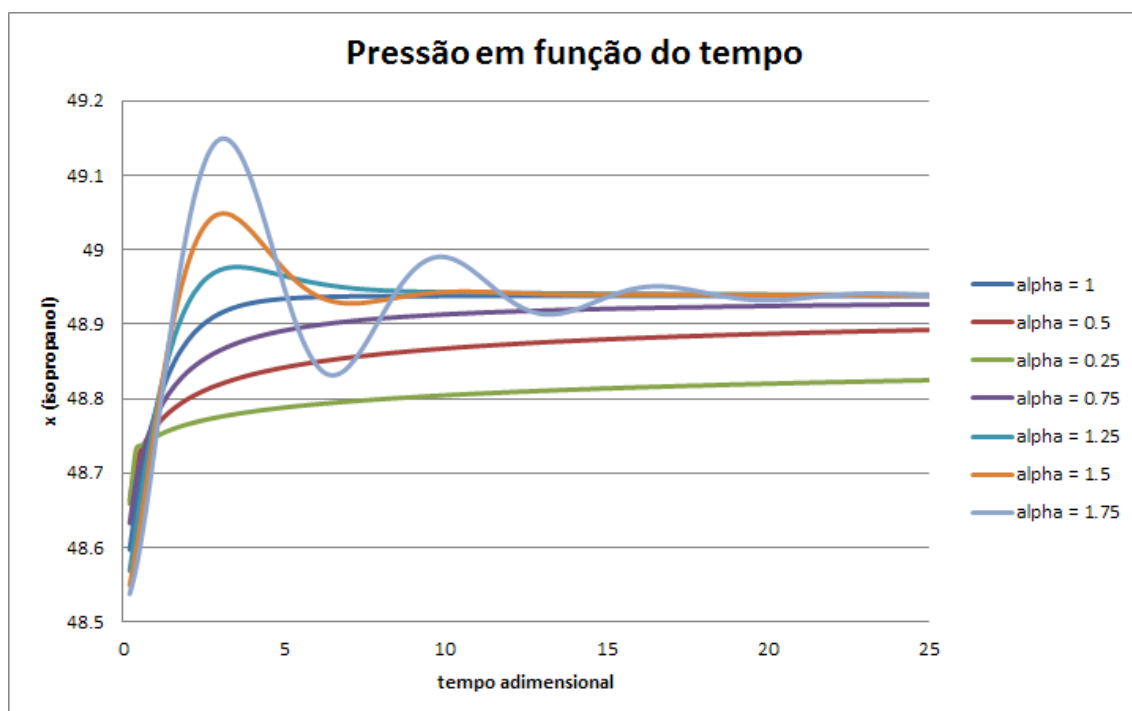


Figura 26. Comportamento da pressão num tanque flash binário contendo isopropanol e água.

Neste ponto cabe uma discussão referente à importância de se conhecer a ordem fracionário do tanque flash com que se está trabalhando.

Se um tanque flash irá para um estado de maior pressão interna, porém ele apresenta comportamento dinâmico com ordem superior a 1, mesmo em malha aberta ocorrerá uma oscilação na pressão, alcançando pressões superiores à pressão especificada do segundo estado estacionário. Isso é uma implicação importante, pois ao fazer essa transição a pressão máxima de

projeto do flash não pode ser ultrapassada, e talvez alguma estratégia adicional deve ser feita para que isso não ocorra na transição, como fazer uma transição aos poucos, e não direto para o valor que se deseja trabalhar.

## 5.2 FARMACOCINÉTICA

### 5.2.1 Soluções analíticas

O modelo apresentado na equação [33] foi o estudado em todo este trabalho.

Como primeira contribuição deste trabalho, é possível apresentar uma solução analítica para as transformadas inversas de Laplace necessárias nas equações [38] e [39], apesar de as expressões se apresentarem bastante complexas.

Primeiro, vamos observar a expressão a seguir, como se fosse uma função de transferência genérica, bastante utilizada em controle de processos (SEBORG et al., 2004), sendo a expressão  $F(s)$  uma perturbação qualquer (como um degrau, impulso, rampa, etc):

$$G(s) = F(s) \frac{1}{a_n s^{\beta_n} + a_{n-1} s^{\beta_{n-1}} + \dots a_1 s^{\beta_1} + a_0 s^{\beta_0}} \quad [91]$$

$$\text{Com } \beta_n > \beta_{n-1} > \dots > \beta_1 > \beta_0$$

É possível demonstrar que a transformada inversa de Laplace de uma função de transferência como esta com 4 termos no denominador para um impulso unitário e degrau unitário:

$$G(s) = \frac{1}{a s^\gamma + b s^\beta + c s^\alpha + d} \quad [92]$$

É (PODLUBNY, 1999):

$$g_{impulso}(t) = \frac{1}{a} \sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{m!} \left(-\frac{d}{a}\right)^m \sum_{k=0}^m \binom{m}{k} \left(\frac{c}{d}\right)^k \cdot \varepsilon_m\left(t, -\frac{b}{a}; \gamma - \beta, \gamma + \beta m - \alpha k\right) \quad [93]$$

$$g_{degrau}(t) = \frac{1}{a} \sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{m!} \left(-\frac{d}{a}\right)^m \sum_{k=0}^m \binom{m}{k} \left(\frac{c}{d}\right)^k \cdot \varepsilon_m\left(t, -\frac{b}{a}; \gamma - \beta, \gamma + \beta m - \alpha k + 1\right) \quad [94]$$

Em que:

$$\varepsilon_m(t, y; \alpha, \beta) = t^{\alpha\beta+\beta-1} E_{\alpha,\beta}^{(m)}(y t^{\alpha}) \quad [95]$$

Caso haja alguma potência de  $s$  no numerador é possível utilizar a seguinte equação:

$$H(s) = \sum_{i=1}^N b_i s^{\alpha_i} G_n(s) \quad [96]$$

$$h(t) = \sum_{i=1}^N b_i D^{\alpha_i} g_n(t) \quad [97]$$

$$D^{\delta} \varepsilon_m(t, y; \alpha, \beta) = \varepsilon_m(t, y; \alpha, \beta - \delta) \quad [98]$$

Voltando às equações referentes ao modelo farmacocinético no domínio de Laplace (equações [38] e [39]), os parênteses podem ser retirados e após alguma manipulação algébrica a equação final obtida para a massa do compartimento principal é:

$$\ddot{A}_1(s) = F(s) \cdot \frac{s^{\alpha} + k_{21}}{s^{1+\alpha} + k_{21}s + (k_{10} + k_{12})s^{\alpha} + k_{10}k_{21}} \quad [99]$$

Por comparação com a equação com a equação [91], vemos que se encaixa, aplicando portanto a equações [96], [97] e [98], e manipulando um pouco o resultado algebricamente as duas soluções, a solução analítica das equações são:

$$A_1(t) = \sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{m!} (-k_{10} k_{21})^m \sum_{k=0}^m \binom{m}{k} \left( \frac{k_{12} + k_{21}}{k_{10} k_{21}} \right)^k \cdot [k_{21} \varepsilon_m(t, -k_{21}; \alpha, 1 + \alpha + m - \alpha k) + \varepsilon_m(t, -k_{21}; \alpha, 1 + m - \alpha k)] \quad [100]$$

$$A_2(t) = k_{21} \sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{m!} (-k_{10} k_{21})^m \sum_{k=0}^m \binom{m}{k} \left( \frac{k_{12} + k_{21}}{k_{10} k_{21}} \right)^k \cdot [\varepsilon_m(t, -k_{21}; \alpha, m - \alpha k + 2)] \quad [101]$$

Apesar de elegante obter-se uma solução analítica para uma equação tão complexa, para fins práticos ela não é tão apropriada.

Existem dois somatórios infinitos, dentro de um somatório que vai de 1 até um contador, e esse contador varia de zero a infinito, o que indica que um número muito elevado de operações precisará ser feito para obter a solução de um único tempo. Ainda assim, apesar de a convergência matemática da série ser assegurada, a convergência numérica é complicada. Para tempos muito longos, a precisão quádrupla de máquina torna-se pouca e a série acaba divergindo, apresentando valores muito diferentes do que era de se esperar, já que ela converge para zero num tempo infinito.

Talvez ainda sejam necessários estudos numa melhor implementação da função de Mittag-Leffler ou do somatório como um todo para uma melhor aplicação das soluções analíticas obtidas com o cálculo fracionário em geral.

Por causa de tudo isso, optou-se ao analisar dados experimentais por utilizar a inversa numérica, implementada em MATLAB.

### 5.2.2 Injeção por infusão contínua (pulso)

Dados experimentais de injeção de paclitaxel, uma droga utilizada para o tratamento de câncer em seres humanos foram utilizados (GIANNI et al., 1995).

No trabalho original entre outras foram estudadas infusões de 3 horas em 3 doses diferentes: 135 mg/m<sup>2</sup>, 175mg/m<sup>2</sup> e 225mg/m<sup>2</sup>, sendo que as duas primeiras foram utilizadas para pacientes com câncer de ovário em estágio

avançado e a última para tratamento de câncer de mama também avançado (GIANNI et al., 1995).

Esse é um exemplo de utilização de drogas por infusão, e a modelagem é um pouco mais complicada como discutido na revisão bibliográfica de farmacocinética, pois precisa-se resolver a transformada inversa e para tempos superiores a 3 horas subtrair a mesma transformada avaliada num tempo 3 horas atrás.

Duas abordagens de modelagem foram utilizadas: primeiro os três conjuntos de dados foram agrupados para obtenção de um único modelo e na segunda abordagem cada conjunto de dados foi ajustado em separado, obtendo-se 3 conjuntos de parâmetros.

O modelo trabalhado até o momento (equação [38]) foi ajustado utilizando a abordagem explicada na seção 3 deste trabalho.

Os resultados para todas as injeções são apresentados na Figura 27:

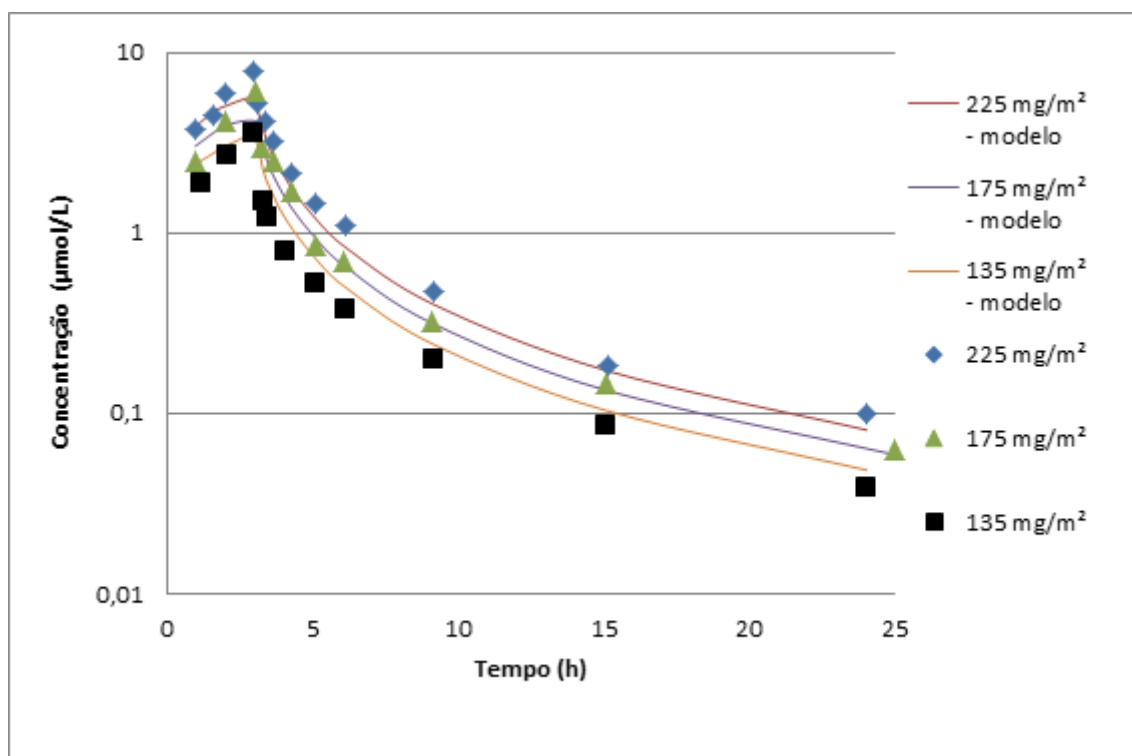


Figura 27. Modelagem da injeção de paclitaxel (modelo único para todas as injeções).

Os parâmetros do modelo obtido estão apresentados abaixo:

Tabela 1. Parâmetros para o modelo de Paclitaxel utilizando todas as injeções.

Parâmetro	Valor
$\alpha$	0.526
$k_{10}$ (hora <sup>-1</sup> )	1.52
$k_{12}$ (hora <sup>-1</sup> )	8.44
$k_{21}$ (hora <sup>-<math>\alpha</math></sup> )	4.43
$V_1$ (L)	4.79

O modelo claramente não obteve muito êxito para descrever os dados experimentais, por isso o erro de seus parâmetros também não foi calculado.

Modelando apenas a injeção de 225mg/m<sup>2</sup>, obtém-se os seguintes resultados:

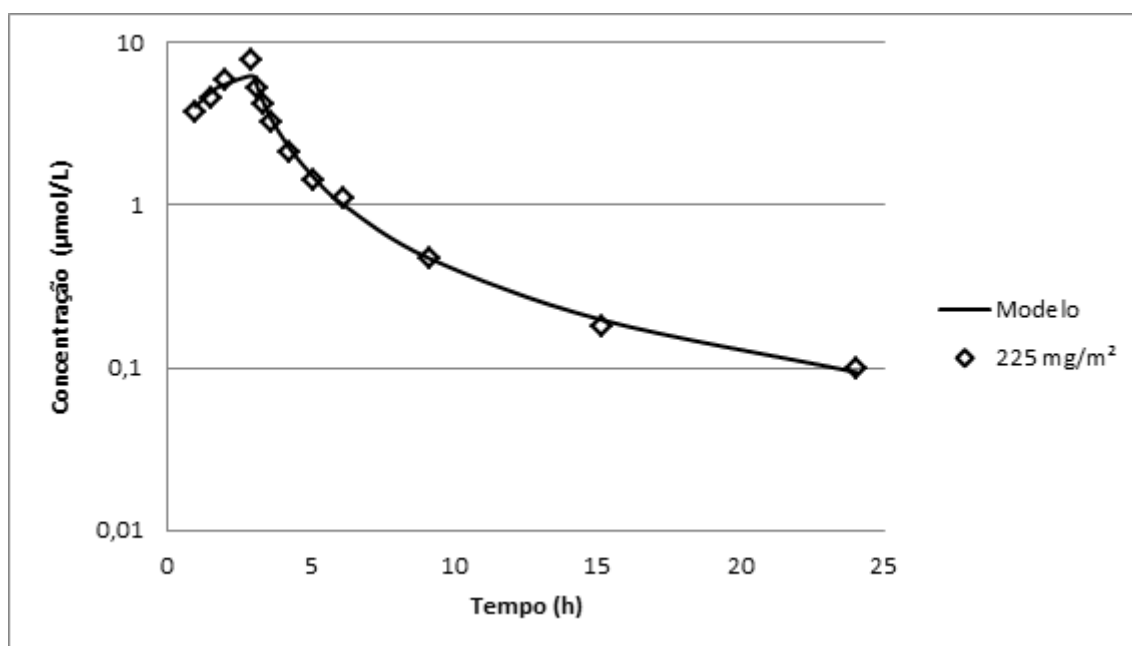


Figura 28. Injeção de Paclitaxel numa dosagem de 225 mg/m<sup>2</sup>

Tabela 2. Parâmetros para o modelo individual de Paclitaxel a 225 mg/m<sup>2</sup>

Parâmetro	Valor
$\alpha$	0,471
$k_{10}$ (hora <sup>-1</sup> )	1,11
$k_{12}$ (hora <sup>-1</sup> )	57,8
$k_{21}$ (hora <sup>-<math>\alpha</math></sup> )	47,1
$V_1$ (L)	5,67

Para a dose de 175 mg/m<sup>2</sup> temos:

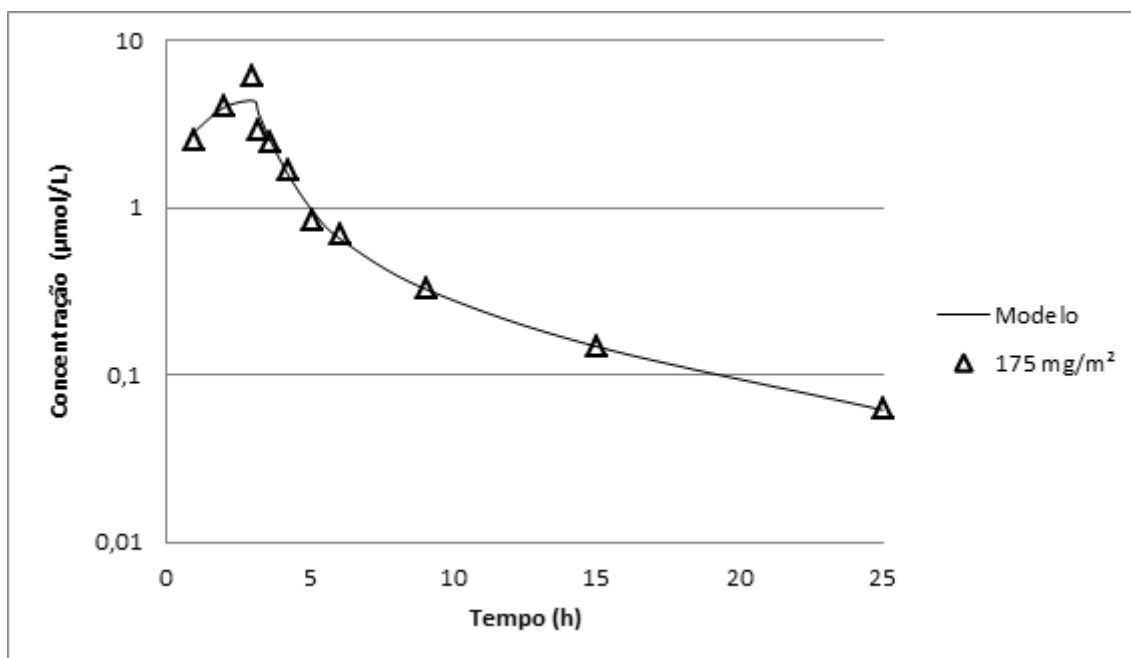


Figura 29. Injeção de Paclitaxel numa dosagem de 175 mg/m<sup>2</sup>

Tabela 3. Parâmetros para o modelo individual de paclitaxel a 175 mg/m<sup>2</sup>

Parâmetro	Valor
$\alpha$	0,714
$k_{10}$ (hora <sup>-1</sup> )	0,740
$k_{12}$ (hora <sup>-1</sup> )	0,511
$k_{21}$ (hora <sup>-1</sup> )	0,382
$V_1$ (L)	12,9

Por fim, os resultados para injeção de 135 mg/m<sup>2</sup>:



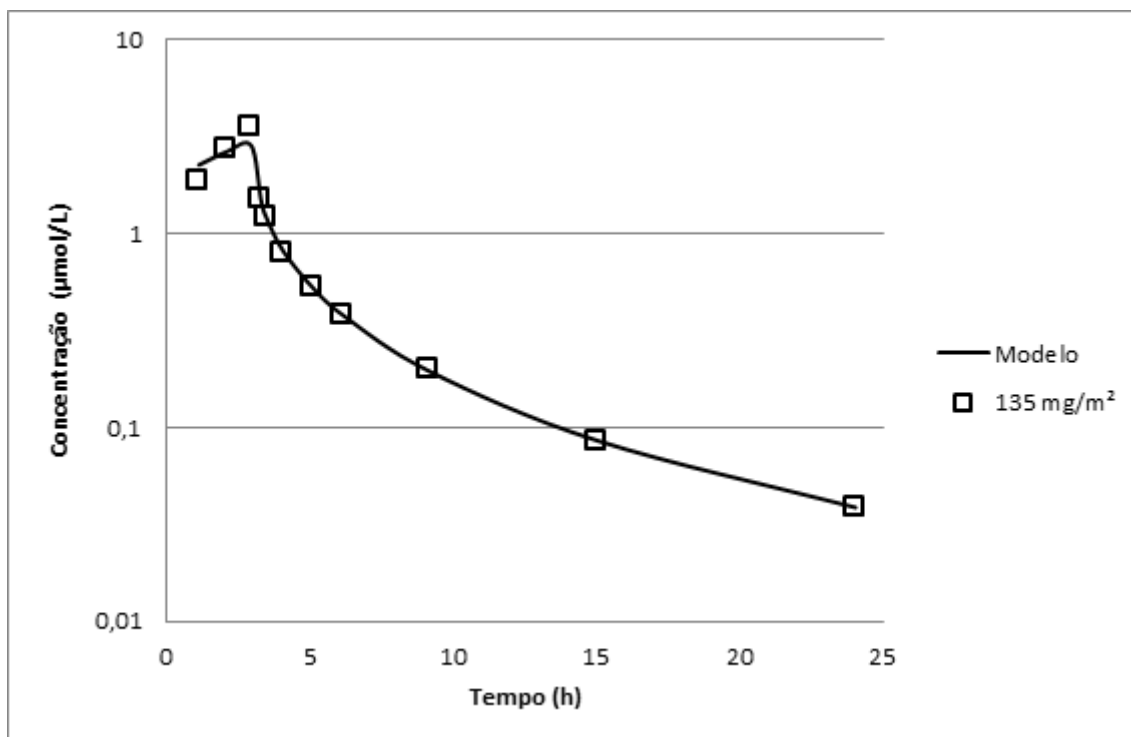


Figura 30. Injeção de Paclitaxel numa dosagem de 135 mg/m<sup>2</sup>

Tabela 4. Parâmetros para o modelo individual de paclitaxel a 135 mg/m<sup>2</sup>

Parâmetro	Valor
$\alpha$	0,616
$k_{10}$ (hora <sup>-1</sup> )	2,49
$k_{12}$ (hora <sup>-1</sup> )	5,32
$k_{21}$ (hora <sup>-<math>\alpha</math>)</sup>	1,42
$V_1$ (L)	6,03

A modelagem individualizada se mostrou muito mais eficiente do que a modelagem do conjunto todo. O modelo é muito melhor para representar tempos grandes, tornando-o menos adequado para representar o pico obtido em 3 horas, quando se para a injeção de medicamento e mais adequado para representar em quanto tempo se pode aplicar novamente a droga, sabendo que a concentração no sangue já está baixa.

Analisando os resultados fica claro que o modelo não obteve êxito na descrição do fenômeno, pois ele deveria ser capaz de reproduzir os dados experimentais com parâmetros únicos para todos os conjuntos de pontos.

O paclitaxel tem um histórico de ser difícil de modelar (MARSH et al., 2008) e mesmo com o cálculo fracionário (num modelo de dois

compartimentos) apresentou dificuldade de se obter parâmetros genéricos que descrevam qualquer concentração possível.

Como sugestão de modelagem, cinéticas de transferência mais complexas e mais compartimentos poderiam ser utilizadas, como uma transferência de Michaelis-Menten em um compartimento e fracionária em outro. Entretanto, as técnicas numéricas descritas aqui para solução do problema não poderiam mais ser utilizadas, pois as equações diferenciais não seriam mais lineares e a transformada de Laplace não poderia ser utilizada.

A abordagem utilizando mais compartimentos, com transferências inteiras e fracionárias foram testadas, porém os resultados não se mostraram melhores do que com os dois compartimentos, por isso seus resultados não foram apresentados.

### 5.2.3 Injeção em bolus (impulso)

Um caso de injeção intravenosa em bolus foi estudado, porém agora com aplicação em animais, a partir dos dados experimentais de injeção de Firocoxib (uma droga anti-inflamatória) em camelos (WASFI et al., 2015).

Os dados experimentais foram ajustados utilizando dois modelos de dois compartimentos, sendo um inteiro e um fracionário (visto que o artigo original não propôs modelo compartimentalizado algum, já que o objetivo do artigo era a metodologia de determinação analítica do composto no sangue dos animais).

Os resultados podem ser observados na Figura 31, na Tabela 5 e na Tabela 6.

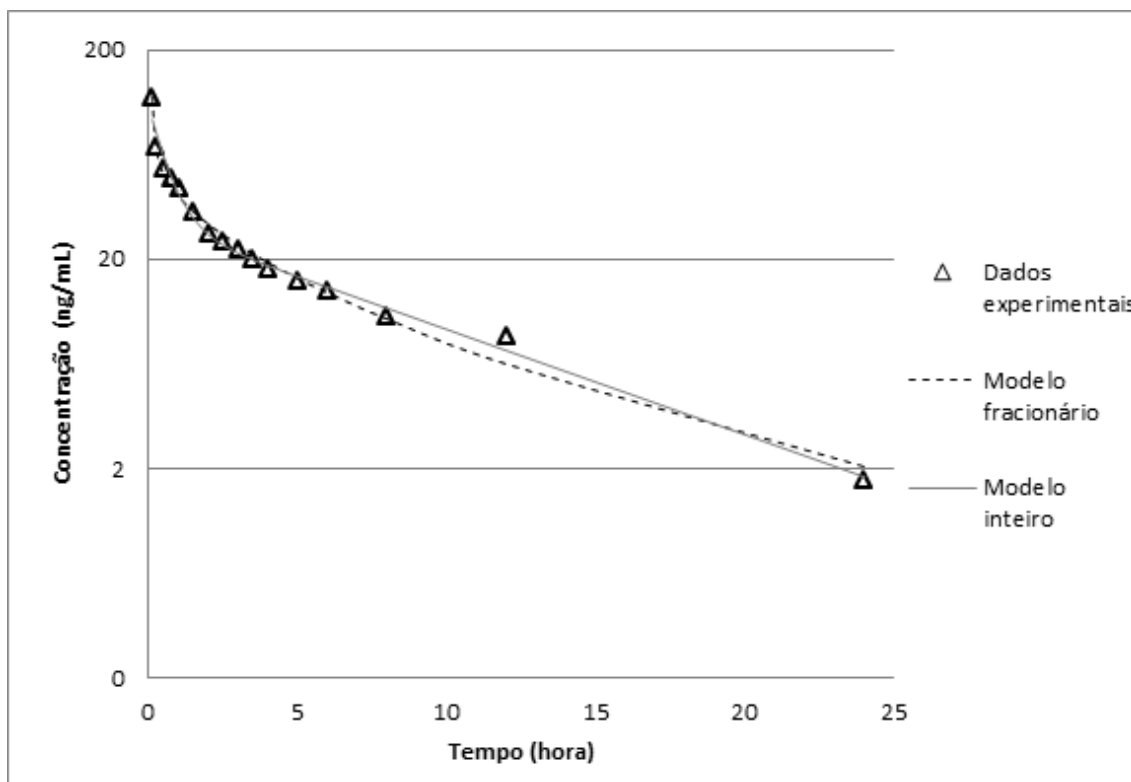


Figura 31. Modelos inteiro e fracionário para o Firocoxib comparados com os dados experimentais

Tabela 5. Parâmetros do modelo fracionário para injeção intravenosa de Firocoxib em bolus

Parâmetro	Valor	Erro padrão	Coeficiente de variação
$\alpha$	0.8118	0.0362	4.5%
$k_{10}$ (hora <sup>-1</sup> )	2.861	0.382	13.3%
$k_{12}$ (hora <sup>-1</sup> )	19.40	1.02	5.2%
$k_{21}$ (hora <sup>-<math>\alpha</math>)</sup>	1.469	0.101	6.8%
dose/ $V_1$ (ng/mL)	1015	44	4.4%

Tabela 6. Parâmetros do modelo inteiro para injeção intravenosa de Firocoxib em bolus

Parâmetro	Valor	Erro padrão	Coeficiente de variação
$\alpha$	1.000	0.308	30.8%
$k_{10}$ (hora <sup>-1</sup> )	0.3589	0.2446	68.2%
$k_{12}$ (hora <sup>-1</sup> )	0.8716	0.5439	62.4%
$k_{21}$ (hora <sup>-1</sup> )	0.5316	0.4093	77.0%
dose/ $V_1$ (ng/mL)	108.6	19.9	18.3%

É bastante difícil dizer qual é o melhor modelo observando apenas o gráfico das funções, entretanto, ao avaliar o somatório do erro quadrático de cada modelo obtém-se 979,6 para o modelo inteiro 62,73 para o modelo fracionário, sendo a primeira evidencia de que o modelo fracionário descreve melhor o sistema estudado.

A segunda evidência é a análise do erro dos parâmetros do modelo. Para o modelo inteiro, considerando que a derivada fracionária é um parâmetro e ela foi arbitrada igual a 1, obtemos um erro de mais de 30% para esse parâmetro, o que é exageradamente grande.

Considerando ainda que o modelo seja de ordem inteira e que somente o erro dos outros parâmetros podem ser levados em conta, teríamos os valores a seguir:

Tabela 7. Erros dos parâmetros do modelo inteiro para injeção intravenosa de Firocoxib em bolus, considerando que a derivada é de ordem 1 e não é um parâmetro do modelo.

Parâmetro	Valor	Erro padrão	Coeficiente de variação
$\alpha$	1.000	-	-
$k_{10}$ (hora <sup>-1</sup> )	0.3589	0.1819	50.7%
$k_{12}$ (hora <sup>-1</sup> )	0.8716	0.4804	55.1%
$k_{21}$ (hora <sup>-1</sup> )	0.5316	0.4190	78.8%
dose/ $V_1$ (ng/mL)	108.6	19.2	17.6%

Todos os erros dos parâmetros foram bem grandes, alguns ultrapassando 50%, com um chegando até quase 80% do valor do parâmetro, indicando que o modelo é estatisticamente inconsistente, o que não ocorreu com o modelo fracionário, em que os erros foram pequenos. Erros pequenos são esperados devido aos erros experimentais.

Observando ainda os resíduos entre os valores experimentais e os dois modelos avaliados, tem-se mais uma evidência de que o modelo fracionário é bem superior ao modelo inteiro. A Figura 32 e a Figura 33 mostram a comparação entre os valores observados experimentalmente e os esperados pelo modelo.

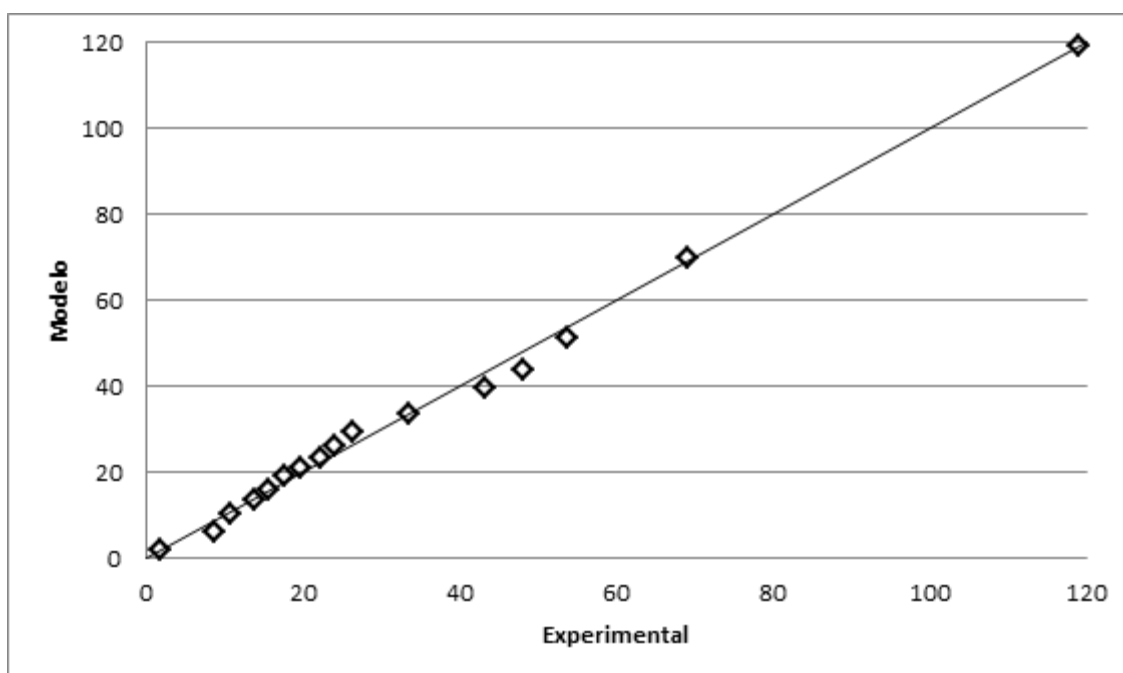


Figura 32. Comparação do modelo fracionário com pontos experimentais

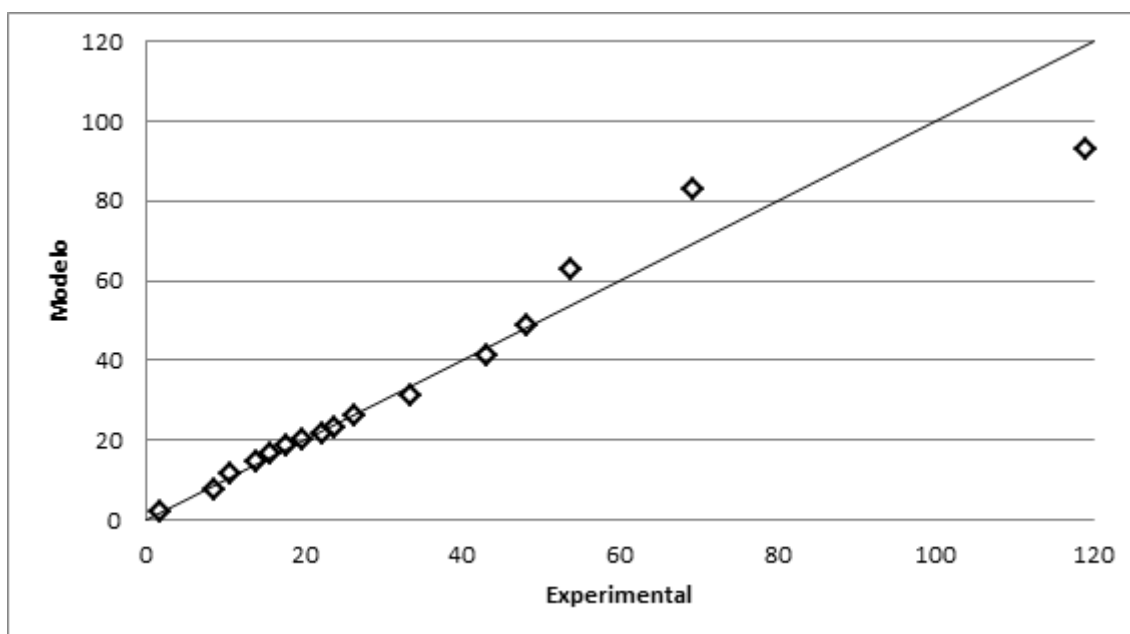


Figura 33. Comparação do modelo inteiro com pontos experimentais

Observando as diferenças nota-se claramente que o modelo fracionário fica mais próximo aos pontos, tendo resíduos menores. Ainda assim, é coerente verificar se os resíduos têm uma distribuição aproximadamente normal, o que pode ser visto em um histograma dos resíduos comparados com a curva normal, apresentado na Figura 34 e na Figura 35.

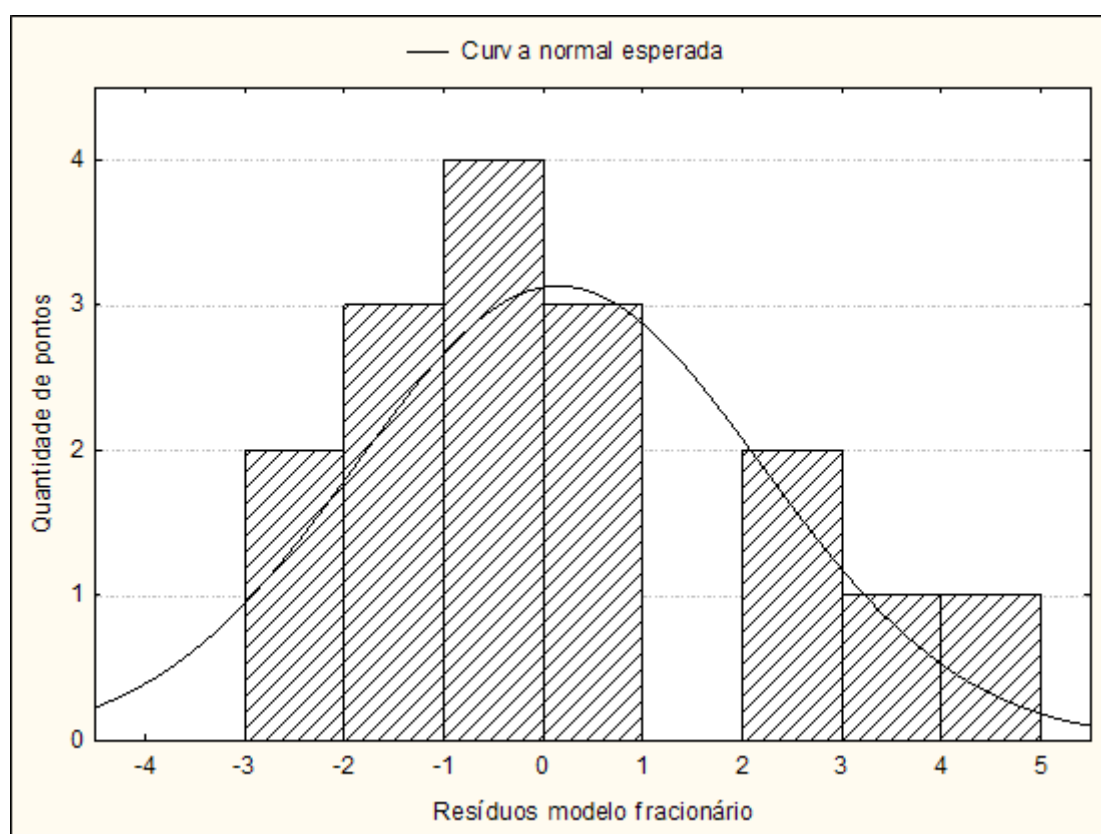


Figura 34. Histograma dos resíduos do modelo fracionário

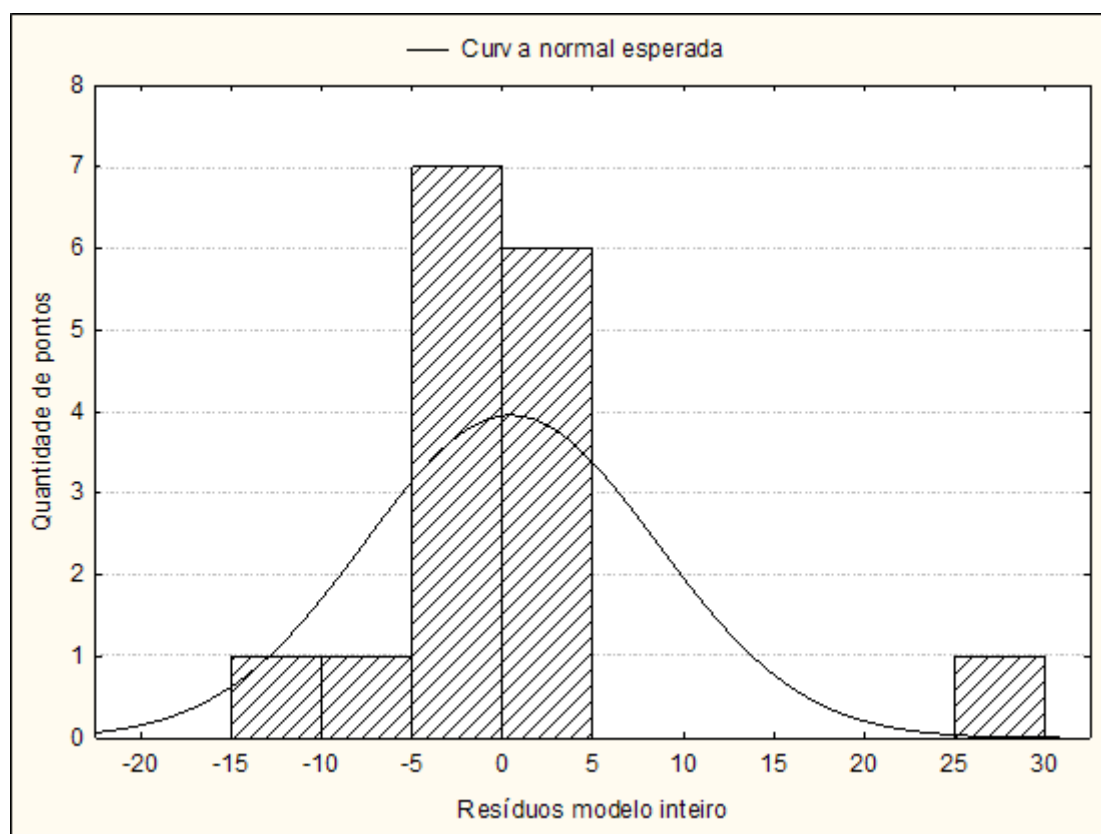


Figura 35. Histograma dos resíduos do modelo inteiro

Observando os histogramas vê-se que para o modelo fracionário a curva é praticamente normal, centrada no zero, já o modelo inteiro apresenta-se um pouco mais discrepante da curva normal. A média dos resíduos no fracionário é 0,15, com desvio padrão amostral 2,04, já no fracionário a média é 0,46 com desvio padrão 8,07.

Após toda essa análise estatística, fica claro que o modelo fracionário se mostrou superior para descrever a farmacocinética do Firocoxib.

Em geral, nos dois casos estudados (Paclitaxel e Firocoxib) um ajuste razoável dos dados experimentais foi obtido com o modelo fracionário.

O Firocoxib em camelos não apresentava modelagem farmacocinética no artigo original, por se tratar de um artigo propondo um método de análise da droga no sangue dos animais, por isso a exaustiva análise dos modelos propostos, mostrando que é interessante a utilização do cálculo fracionário.

### 5.3 REAÇÕES QUÍMICAS

#### 5.3.1 Estudo de reações genéricas

O modelo formado pelas equações [56] a [59], foi resolvido para vários valores de alfa, para demonstrar como seria o comportamento das reações químicas teóricas.

Tomando os valores das constantes conforme o apresentado na Tabela 8, para uma ordem inteira o resultado fica como mostrado na Figura 36:

Tabela 8. Constantes utilizadas na simulação de reações químicas

Constantes	Valores
$CA_0$ (mol L <sup>-1</sup> )	2,0
$CB_0$ (mol L <sup>-1</sup> )	2,3
$CC_0$ (mol L <sup>-1</sup> )	1,0
$CD_0$ (mol L <sup>-1</sup> )	0,8
$k_1$ (L mol <sup>-1</sup> min <sup>-α</sup> )	0,4
$k_2$ (min <sup>-α</sup> )	0,2
$k_3$ (L mol <sup>-1</sup> min <sup>-α</sup> )	0,05

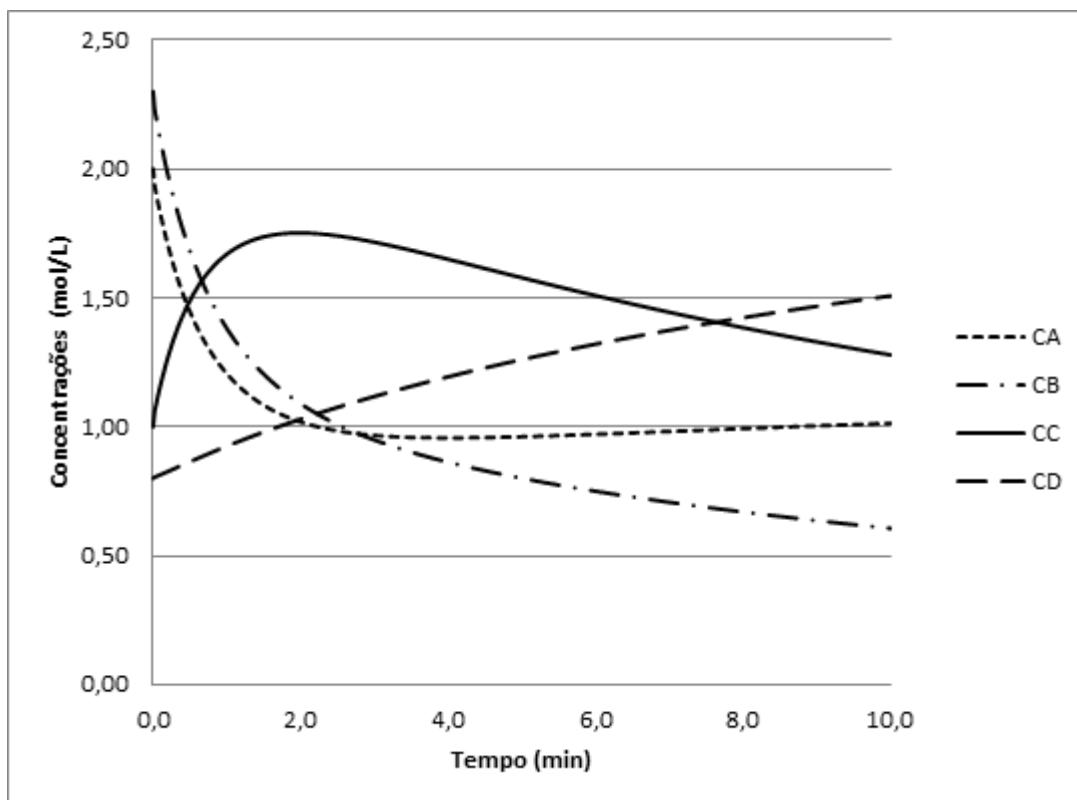


Figura 36. Variações das concentrações de componentes genéricos quando a ordem da derivada vale 1

Variando a ordem das derivadas obtemos comportamentos como os apresentados nas figuras 37 a 40:



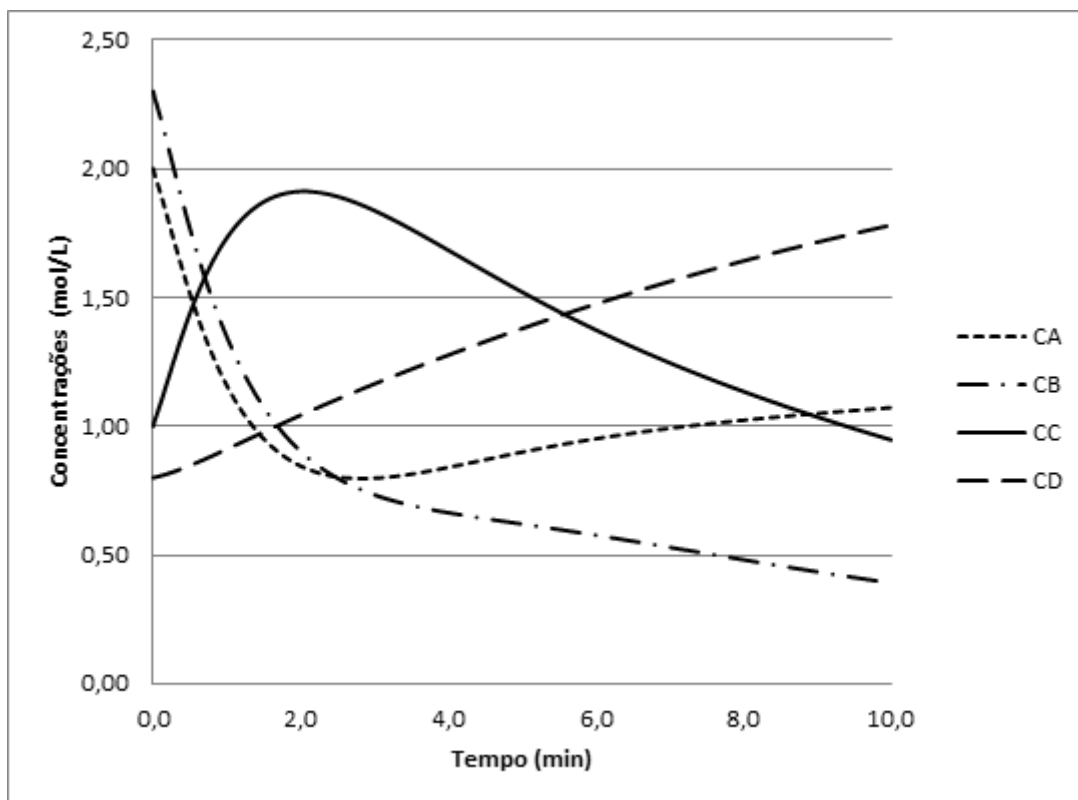


Figura 37. Variações das concentrações de componentes genéricos quando a ordem da derivada vale 1,25

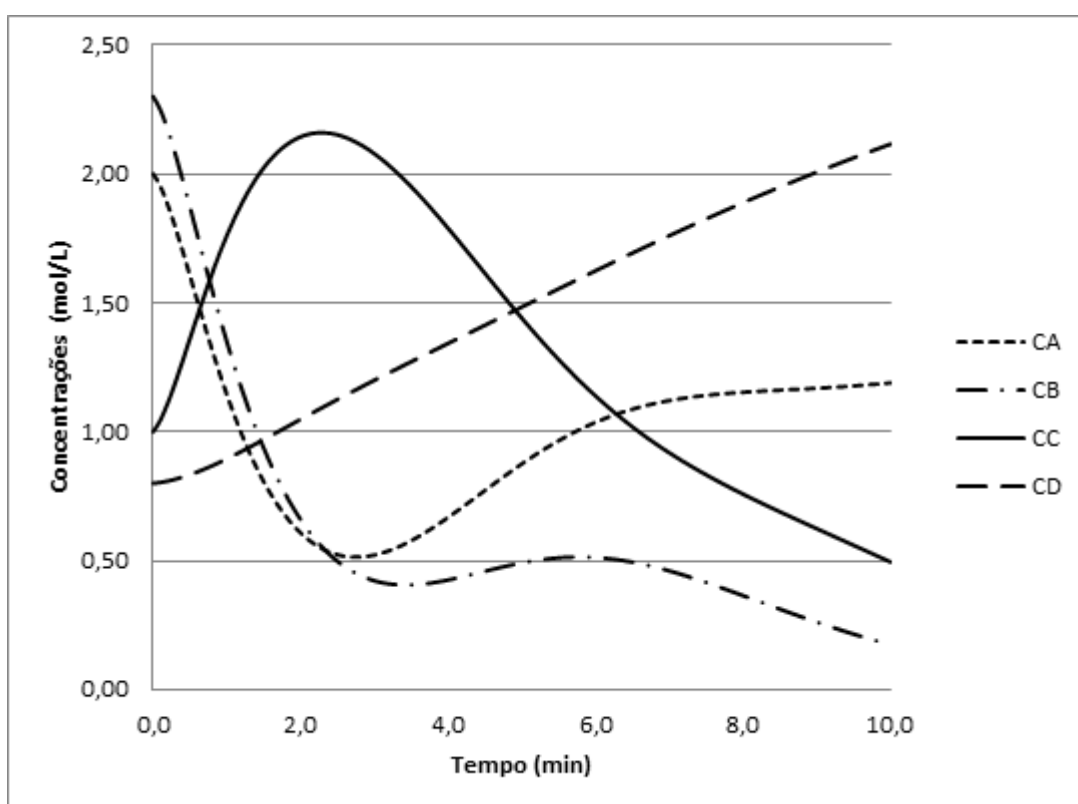


Figura 38. Variações das concentrações de componentes genéricos quando a ordem da derivada vale 1,5

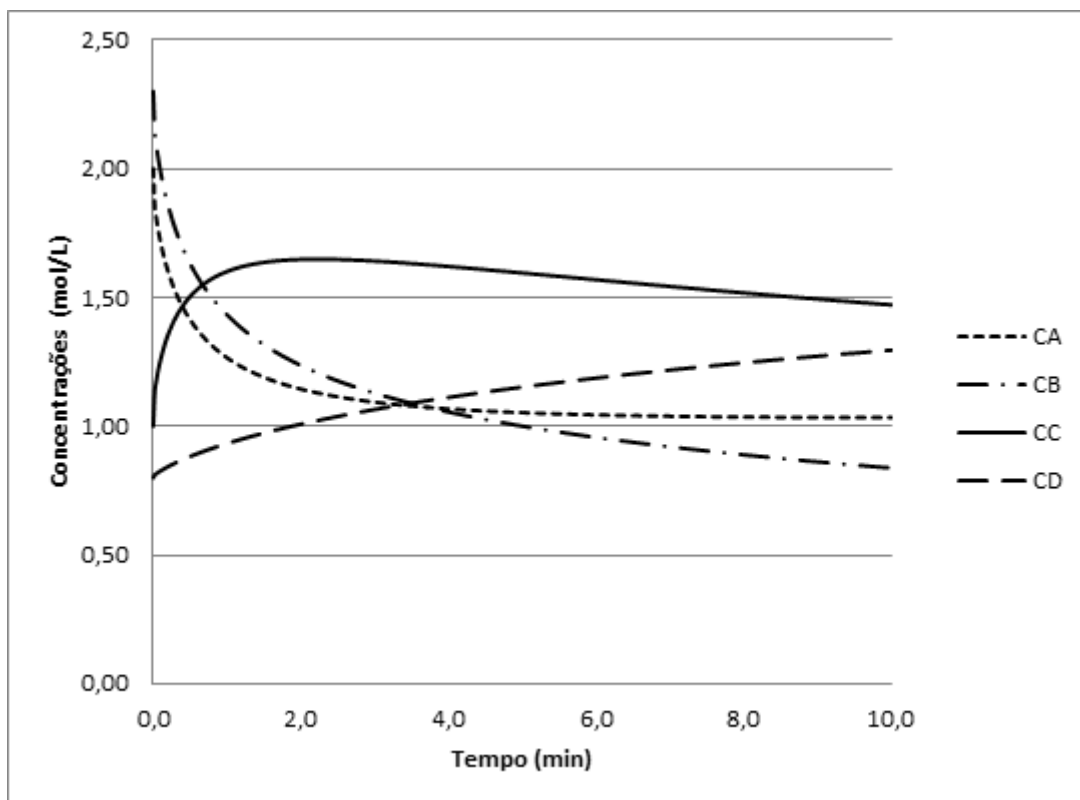


Figura 39. Variações das concentrações de componentes genéricos quando a ordem da derivada vale 0,75

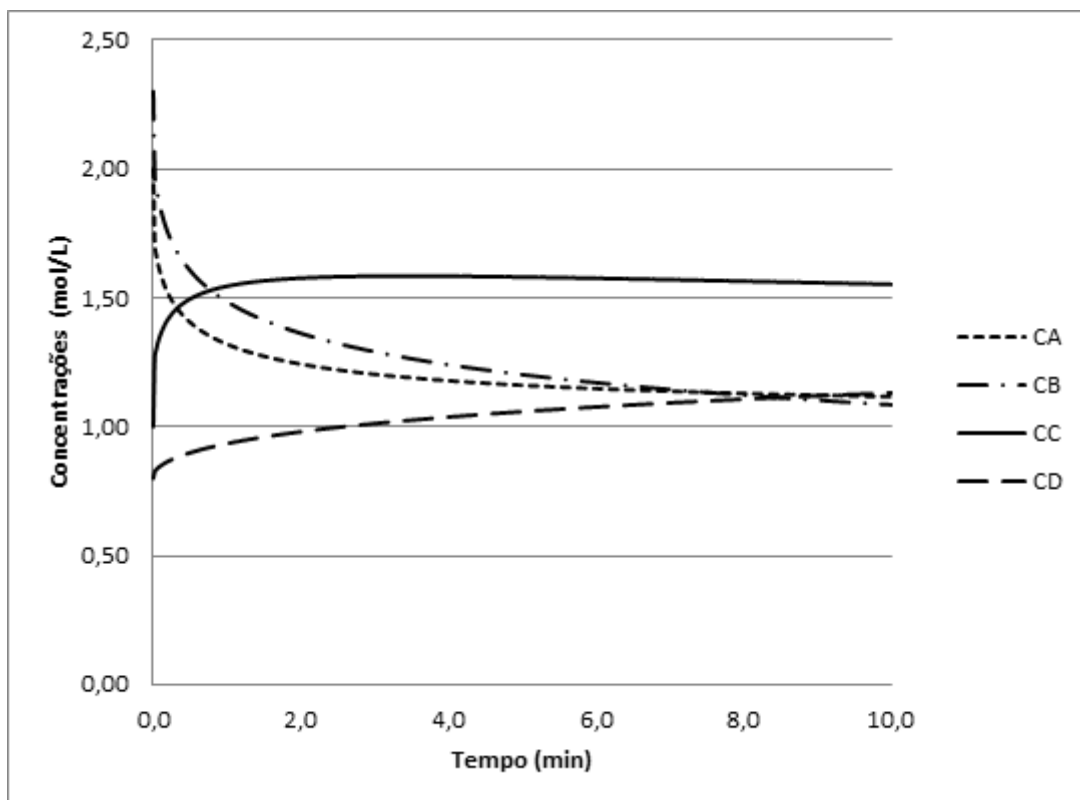


Figura 40. Variações das concentrações de componentes genéricos quando a ordem da derivada vale 0,5

É possível notar que a alteração da ordem fracionária muda completamente o comportamento do sistema. Dessa maneira, algum sistema que tenha dificuldade de se encontrar uma lei da taxa plausível pode ser feita uma tentativa de modelagem com derivadas fracionárias.

O comportamento dinâmico de sistemas que tenham ordens abaixo de 1, se mostrou mais rápido no início, se mantendo muito mais estáveis após os primeiros instantes. Já os de ordens superiores a unidade foram mais bruscos em todo o intervalo de tempo estudado, se mostrando aparentemente mais instáveis e caóticos.

Os resultados já eram esperados a partir da literatura, em que ordens abaixo de 1 podem ser explicadas por fenômenos de subdifusão, ou seja, apresentariam uma cinética mais lenta, já os de ordem a cima de 1 seriam de superdifusão, portanto de comportamento caótico, com reações ocorrendo rapidamente devido a mais choques entre as moléculas.

### 5.3.2 Comprovação da igualdade de todas as ordens de derivadas

O primeiro indício de que as ordens de derivadas devem ser iguais num sistema reacional são as próprias unidades que para se equivalerem é necessário colocar-se artificialmente uma constante de tempo multiplicando cada uma das derivadas. Supondo então, que todas essas constantes fossem colocadas e o valor delas fosse unitário, a princípio não haveria mais o problema de unidades.

Entretanto, uma propriedade importante do sistema que é levado em conta quando as ordens são inteiras é a lei da conservação da massa, ou seja, em um sistema fechado, a massa não pode variar.

Intuitivamente, é de se esperar que as ordens devam ser iguais, pois é o valor da ordem da derivada que diz como será o efeito de memória, fato que fica bem explícito quando se observa as definições de Grünwald-Letnikov, e os métodos numéricos para solução de equações diferenciais fracionárias: a ordem diz como deve ser a ponderação da função nos pontos anteriores ao ponto atual. Dessa maneira, fica difícil imaginar que a concentração de um componente tem um efeito de memória e a concentração dos outros tenha outro efeito de memória.

Mesmo assim, isso não garante que em algum caso possa existir um comportamento que fosse completamente inesperado com efeitos diferentes, por isso, é apresentado a seguir uma demonstração de que é impossível ter-se diferentes ordens no mesmo sistema reacional.

Tomemos como exemplo o mesmo sistema genérico trabalhado até o momento. A massa total do sistema pode ser representada por:

$$M_A + M_B + M_C + M_D = C \quad [102]$$

Em que: C representa uma constante real positiva qualquer.

Derivando em ambos os lados de qualquer ordem (utilizando a definição de derivada fracionária de Caputo), e substituindo a massa pelo número de mols tem-se:

$$\frac{d^\alpha MM_A N_A}{dt^\alpha} + \frac{d^\alpha MM_B N_B}{dt^\alpha} + \frac{d^\alpha MM_C N_C}{dt^\alpha} + \frac{d^\alpha MM_D N_D}{dt^\alpha} = \frac{d^\alpha C}{dt^\alpha} \quad [103]$$

$$MM_A \frac{d^\alpha N_A}{dt^\alpha} + MM_B \frac{d^\alpha N_B}{dt^\alpha} + MM_C \frac{d^\alpha N_C}{dt^\alpha} + MM_D \frac{d^\alpha N_D}{dt^\alpha} = 0 \quad [104]$$

Tomando agora o sistema de equações diferenciais que representa o sistema, num caso em que o volume é constante, teremos:

$$\frac{1}{V} \cdot \frac{d^\alpha N_A}{dt^\alpha} = -k_1 C_A C_B + k_2 C_C \quad [105]$$

$$\frac{1}{V} \cdot \frac{d^\alpha N_B}{dt^\alpha} = -k_1 C_A C_B + k_2 C_C - k_3 C_C C_B \quad [106]$$

$$\frac{1}{V} \cdot \frac{d^\alpha N_C}{dt^\alpha} = k_1 C_A C_B - k_2 C_C - k_3 C_C C_B \quad [107]$$

$$\frac{1}{V} \cdot \frac{d^\alpha N_D}{dt^\alpha} = k_3 C_C C_B \quad [108]$$

Multiplicando cada equação pela massa molar do componente que tem a derivada e somando todas as equações teremos:

$$\begin{aligned} & MM_A \frac{d^\alpha N_A}{dt^\alpha} + MM_B \frac{d^\alpha N_B}{dt^\alpha} + MM_C \frac{d^\alpha N_C}{dt^\alpha} + MM_D \frac{d^\alpha N_D}{dt^\alpha} \\ &= (-k_1 C_A C_B + k_2 C_C) V \cdot MM_A + (-k_1 C_A C_B + k_2 C_C - k_3 C_C C_B) V \cdot MM_B \\ &+ (k_1 C_A C_B - k_2 C_C - k_3 C_C C_B) V \cdot MM_C + k_3 C_C C_B V \cdot MM_D \end{aligned} \quad [109]$$

Pela hipótese do balanço de massa ser verdadeiro, fica claro que as massas molares não podem assumir valores arbitrários, mas sim devem seguir:

$$MM_C = MM_A + MM_B \quad [110]$$

$$MM_D = MM_B + MM_C \quad [111]$$

Com isso, é possível depois de alguma manipulação algébrica mostrar que o lado direito da igualdade a cima é igual a zero.

Agora suponhamos que existam  $\alpha$  e  $\beta$ , tais que:

$$0 < \alpha < 2 ;$$

$$0 < \beta < 2 ;$$

$$\alpha \neq \beta \quad [112]$$

Assim, vamos supor que seja possível existir um sistema em que todas as derivadas sejam de ordem  $\alpha$ , porém uma delas seja de ordem  $\beta$ , por exemplo:

$$\frac{1}{V} \cdot \frac{d^\alpha N_A}{dt^\alpha} = -k_1 C_A C_B + k_2 C_C \quad [105]$$

$$\frac{1}{V} \cdot \frac{d^\alpha N_B}{dt^\alpha} = -k_1 C_A C_B + k_2 C_C - k_3 C_C C_B \quad [106]$$

$$\frac{1}{V} \cdot \frac{d^\alpha N_C}{dt^\alpha} = k_1 C_A C_B - k_2 C_C - k_3 C_C C_B \quad [107]$$

$$\frac{1}{V} \cdot \frac{d^\beta N_D}{dt^\beta} = k_3 C_C C_B \quad [113]$$

O somatório das duas equações seria:

$$MM_A \frac{d^\alpha N_A}{dt^\alpha} + MM_B \frac{d^\alpha N_B}{dt^\alpha} + MM_C \frac{d^\alpha N_C}{dt^\alpha} + MM_D \frac{d^\beta N_D}{dt^\beta} = 0 \quad [114]$$

Como a massa total do sistema tem que se conservar a equação do balanço também é válida:

$$MM_A \frac{d^\alpha N_A}{dt^\alpha} + MM_B \frac{d^\alpha N_B}{dt^\alpha} + MM_C \frac{d^\alpha N_C}{dt^\alpha} + MM_D \frac{d^\alpha N_D}{dt^\alpha} = 0 \quad [115]$$

Logo:

$$\frac{d^\beta N_D}{dt^\beta} = \frac{d^\alpha N_D}{dt^\alpha} \quad [116]$$

Como as ordens estão entre zero e um, só há duas maneiras de a equação acima ser verdadeira:

1.  $N_D$  é uma constante, e portanto sua derivada vale zero, porém, como há reação química, há variação do número de mols do

componente D com o tempo, logo essa hipótese não é verdadeira.

## 2. $\alpha = \beta$

Pela natureza do sistema somente a segunda hipótese é verdadeira, o que contradiz a hipótese inicial de que as ordens seriam diferentes.

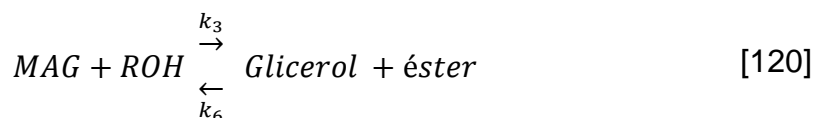
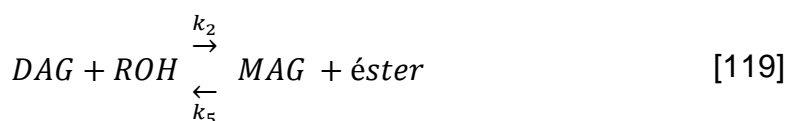
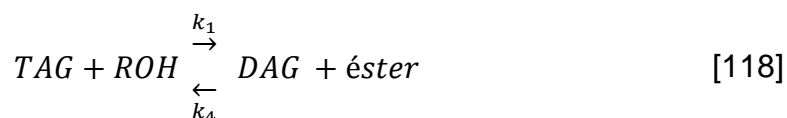
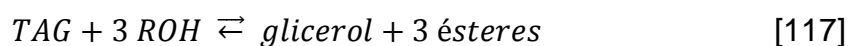
Com isso, fica evidente que não pode haver ordens de derivadas diferentes, pois para isso ocorrer, ou não há reação e o número de mols dos componentes é constante ou a massa do sistema não se conservará, pois chega-se a um absurdo impondo a condição de diferença das ordens.

### 5.3.3 Aplicação a dados experimentais

Um sistema real foi modelado utilizando o cálculo fracionário.

A esterificação de ácidos graxos, bastante importante em várias áreas interessantes como a de aproveitamento de óleos vegetais para produzir polímeros ou outras substâncias provenientes originalmente apenas do petróleo (da PAIXÃO, 2014) foi modelada a partir do cálculo fracionário.

Dados experimentais de (FREEDMAN et al., 1986) foram utilizados para modelar o seguinte sistema de reações:



Em que: TAG representa os triacilgliceróis presentes no óleo

DAG representa os diacilgliceróis

MAG representa os monoacilgliceróis

ROH representa um álcool qualquer de cadeia carbônica R

Éster representa todos os ésteres formados pelos diferentes tipos de triacilgliceróis, diacilgliceróis e monoacilgliceróis.

A primeira reação representa a equação global e as outras as etapas sugeridas de acontecimento das reações com suas respectivas constantes da taxa.

Considerando cada reação como sendo elementar, o sistema pode ser modelado pelas equações diferenciais:

$$\frac{dC_{TAG}}{dt} = -k_1 C_{TAG} C_{ROH} + k_4 C_{DAG} C_{éster} \quad [121]$$

$$\frac{dC_{DAG}}{dt} = k_1 C_{TAG} C_{ROH} - k_4 C_{DAG} C_{éster} - k_2 C_{DAG} C_{ROH} + k_5 C_{MAG} C_{éster} \quad [122]$$

$$\frac{dC_{MAG}}{dt} = k_2 C_{DAG} C_{ROH} - k_5 C_{MAG} C_{éster} - k_3 C_{MAG} C_{ROH} + k_6 C_{Glicerol} C_{éster} \quad [123]$$

$$\begin{aligned} \frac{dC_{ROH}}{dt} = & -k_1 C_{TAG} C_{ROH} \\ & - k_2 C_{DAG} C_{ROH} - k_3 C_{MAG} C_{ROH} + k_4 C_{DAG} C_{éster} \\ & + k_5 C_{MAG} C_{éster} + k_6 C_{Glicerol} C_{éster} \end{aligned} \quad [124]$$

$$\frac{dC_{Glicerol}}{dt} = k_3 C_{MAG} C_{ROH} - k_6 C_{Glicerol} C_{éster} \quad [125]$$

$$\frac{dC_{éster}}{dt} = -\frac{dC_{ROH}}{dt} \quad [126]$$

Fracionalizando o sistema obtém-se:

$$\frac{d^\alpha C_{TAG}}{dt^\alpha} = -k_1 C_{TAG} C_{ROH} + k_4 C_{DAG} C_{éster} \quad [127]$$

$$\frac{d^\alpha C_{DAG}}{dt^\alpha} = k_1 C_{TAG} C_{ROH} - k_4 C_{DAG} C_{éster} - k_2 C_{DAG} C_{ROH} + k_5 C_{MAG} C_{éster} \quad [128]$$

$$\frac{d^\alpha C_{MAG}}{dt^\alpha} = k_2 C_{DAG} C_{ROH} - k_5 C_{MAG} C_{éster} - k_3 C_{MAG} C_{ROH} + k_6 C_{Glicerol} C_{éster} \quad [129]$$

$$\begin{aligned} \frac{d^\alpha C_{ROH}}{dt^\alpha} = & -k_1 C_{TAG} C_{ROH} \\ & - k_2 C_{DAG} C_{ROH} - k_3 C_{MAG} C_{ROH} + k_4 C_{DAG} C_{éster} \\ & + k_5 C_{MAG} C_{éster} + k_6 C_{Glicerol} C_{éster} \end{aligned} \quad [130]$$

$$\frac{d^\alpha C_{Glicerol}}{dt^\alpha} = k_3 C_{MAG} C_{ROH} - k_6 C_{Glicerol} C_{éster} \quad [131]$$

$$\frac{d^\alpha C_{\text{éster}}}{dt^\alpha} = - \frac{d^\alpha C_{ROH}}{dt^\alpha} \quad [132]$$

Os dados experimentais foram para a reação catalisada com ácido sulfúrico a 1% e ocorreram a 117°C (NOUREDDINI; ZHU, 1997).

O resultado obtido é apresentado no gráfico da Figura 41:

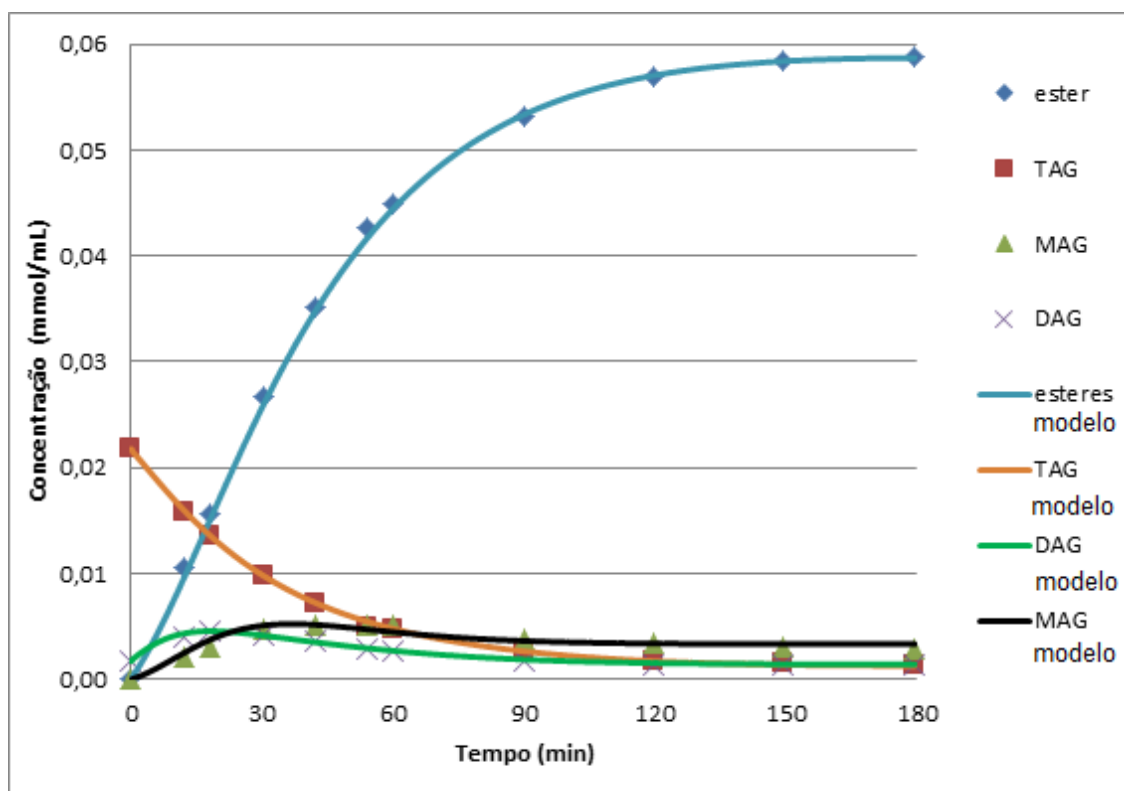


Figura 41. Comparação do modelo cinético das reações de esterificação com os dados experimentais.

Além dos parâmetros, os erros dos parâmetros foram estimados. Os resultados numéricos estão apresentados na tabela 9:



Tabela 9. Parâmetros estimados para o sistema reacional de esterificação fracionário.

Parâmetro	Valor	Erro padrão	Coeficiente de variação
$\alpha$	1,102	0,057	5,2%
$k_1$ (L mol <sup>-1</sup> min <sup>-<math>\alpha</math></sup> )	0,029	0,005	17,2%
$k_2$ (L mol <sup>-1</sup> min <sup>-<math>\alpha</math></sup> )	0,092	0,015	16,3%
$k_3$ (L mol <sup>-1</sup> min <sup>-<math>\alpha</math></sup> )	0,058	0,014	24,1%
$k_4$ (L mol <sup>-1</sup> min <sup>-<math>\alpha</math></sup> )	0,398	0,139	34,9%
$k_5$ (L mol <sup>-1</sup> min <sup>-<math>\alpha</math></sup> )	0,479	0,062	12,9%
$k_6$ (L mol <sup>-1</sup> min <sup>-<math>\alpha</math></sup> )	0,130	0,033	25,4%

Um ajuste muito bom foi obtido no caso estudado, mostrando que o cálculo fracionário pode ser utilizado na modelagem de processos reacionais.

O sistema estudado apresenta as características já discutidas: são compostos oleosos de alta viscosidade, de cadeia carbônica longa, que deveriam apresentar algum tipo de dificuldade difusional, compensado pela agitação do reator que pode gerar o efeito de fractais internamente, por isso, o comportamento fracionário pode ser esperado, como foi o caso.

## 5.4 EQUAÇÕES DIFERENCIAIS PARCIAIS FRACIONÁRIAS

O objetivo dessa seção é mostrar como pode-se aplicar o método dos volumes finitos para resolver uma equação diferencial parcial fracionária.

### 5.4.1 Desenvolvimento teórico

A aplicação será na equação dada como exemplo na seção de revisão bibliográfica, ou seja, após integração no espaço (já na forma fracionária) ela fica da seguinte forma:

$$\frac{\partial^\alpha T}{\partial t^\alpha_P} = \frac{K}{\rho C_p} \left( \frac{T_E - 2 T_P + T_W}{\Delta x^2} \right) + \frac{q_P}{\rho C_p} \quad [133]$$

O método preditor-corretor apresentado na seção de equações diferenciais pode ser usado para avançar no tempo com o sistema de equações representado pela equação a cima. Entretanto, o sistema é linear,

por isso, ao invés da abordagem de preditor-corretor, o melhor é deixar uma abordagem totalmente implícita, como segue:

$$y(t_{n+1}) = \sum_{k=0}^{m-1} \frac{t_n^k}{k!} y_0^{(k)} + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha+2)} f(y(t_{n+1}), t_{n+1}) \quad [134]$$

$$+ \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha+2)} \sum_{j=0}^n a_{j,n+1} f(y(t_j), t_j)$$

Isso não acontece somente para essa equação que já era linear, para qualquer equação diferencial parcial a abordagem totalmente implícita pode ser utilizada. Isso porque o método dos volumes finitos sempre irá linearizar de alguma forma a equação, utilizando algum método para corrigir essa linearização ao longo de algumas iterações antes de chegar-se ao resultado final (VERSTEEG; MALALASEKERA, 1995).

Aplicando a equação acima na equação integrada, obteremos:

$$T_P^{n+1} = T_P^0 + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha+2)} \left[ \frac{K}{\rho C_p \Delta x^2} (T_E^{n+1} - 2 T_P^{n+1} + T_W^{n+1}) + \frac{q_P}{\rho C_p} \right] \quad [135]$$

$$+ \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha+2)} \sum_{j=0}^n a_{j,n+1} \left[ \frac{K}{\rho C_p \Delta x^2} (T_E^j - 2 T_P^j + T_W^j) + \frac{q_P}{\rho C_p} \right]$$

$$\left( 1 + \frac{2h^\alpha K}{\Gamma(\alpha+2) \rho C_p \Delta x^2} \right) T_P^{n+1}$$

$$= \left( \frac{h^\alpha K}{\Gamma(\alpha+2) \rho C_p \Delta x^2} \right) T_E^{n+1} + \left( \frac{h^\alpha K}{\Gamma(\alpha+2) \rho C_p \Delta x^2} \right) T_W^{n+1} + T_P^0$$

$$+ \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha+2)} \frac{q_P}{\rho C_p}$$

$$+ \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha+2)} \sum_{j=0}^n a_{j,n+1} \left[ \frac{K}{\rho C_p \Delta x^2} (T_E^j - 2 T_P^j + T_W^j) + \frac{q_P}{\rho C_p} \right] \quad [136]$$

Equação válida para os volumes internos, que colocada na forma clássica utilizada em CFD (equação [70]), podemos encontrar os coeficientes e termos fonte:

$$a_e = a_w = \frac{h^\alpha K}{\Gamma(\alpha + 2) \rho C_p \Delta x^2} \quad [137]$$

$$a_p = 1 + a_e + a_w \quad [138]$$

$$b_p = T_P^0 + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2)} \frac{q_P}{\rho C_p} + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2)} \sum_{j=0}^n a_{j,n+1} \left[ \frac{K}{\rho C_p \Delta x^2} (T_E^j - 2 T_P^j + T_W^j) + \frac{q_P}{\rho C_p} \right] \quad [139]$$

Para o contorno esquerdo, aplicando a mesma técnica discutida anteriormente, temos:

$$\frac{\partial^\alpha T}{\partial t^\alpha} = \frac{K}{\rho C_p} \left( \frac{T_E - 3 T_P + 2 T_A}{\Delta x^2} \right) + \frac{q_P}{\rho C_p} \quad [140]$$

Que na forma da equação [70] fica:

$$a_e = \frac{h^\alpha K}{\Gamma(\alpha + 2) \rho C_p \Delta x^2} \quad [141]$$

$$a_w = 0 \quad [142]$$

$$a_p = 1 + 3 a_e \quad [143]$$

$$b_p = T_P^0 + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2)} \frac{q_P}{\rho C_p} + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2)} \sum_{j=0}^n a_{j,n+1} \left[ \frac{K}{\rho C_p \Delta x^2} (T_E^j - 3 T_P^j + 2 T_A^j) + \frac{q_P}{\rho C_p} \right] \quad [144]$$

Para o contorno direito temos:

$$\frac{\partial^\alpha T}{\partial t^\alpha} = \frac{K}{\rho C_p} \left( \frac{2 T_B - 3 T_P + T_W}{\Delta x^2} \right) + \frac{q_P}{\rho C_p} \quad [145]$$

Que na forma da equação [70] fica:

$$a_e = 0 \quad [146]$$

$$a_w = \frac{h^\alpha K}{\Gamma(\alpha + 2) \rho C_p \Delta x^2} \quad [147]$$

$$a_p = 1 + 3 a_e \quad [148]$$

$$b_p = T_P^0 + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2)} \frac{q_P}{\rho C_p} + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2)} \sum_{j=0}^n a_{j,n+1} \left[ \frac{K}{\rho C_p \Delta x^2} (2T_B^j - 3T_P^j + T_W^j) + \frac{q_P}{\rho C_p} \right] \quad [149]$$

Tendo os coeficientes e termos fonte como apresentado para os volume internos e os externos, fica fácil implementar a solução da equação, a única diferença para um sistema de ordem inteira é que o termo fonte depende de todas as soluções obtidas em tempos anteriores.

A partir da demonstração aqui apresentada, pode-se de maneira similar, aplicar a técnica em qualquer outra equação diferencial ou sistema de equações diferenciais, usualmente resolvidos em problemas de dinâmica de fluidos computacional.

#### 5.4.2 Estudo de caso

A solução da equação diferencial para dois exemplos foi estudada. Utilizou-se os seguintes dados:

Tabela 10. Dados para solução da equação diferencial parcial fracionária.

Variável	Valor
Número de volumes	9
Número de passos no tempo	250
Tempo final, t (s)	50
Condutividade térmica, K (W m <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	468
Densidade, rho (kg m <sup>-3</sup> )	1000
Calor Específico, Cp (J kg <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )	4000
calor gerado, q (W m <sup>-3</sup> )	0
Temperatura Face esquerda, Ta (°C)	0
Temperatura Face direita, Tb (°C)	0

A condição inicial utilizada no primeiro estudo foi:

$$T(t = 0, x) = \text{sen} \left( \frac{\pi x}{L} \right) \quad [150]$$

Com esses dados, aplicando-se o método de separação de variáveis, resolvendo as equações diferenciais ordinárias obtidas e aplicando as condições de contorno e inicial do problema, é possível demonstrar que a solução analítica da equação é:

$$T(t, x) = E_{\alpha,1} \left( -\frac{K}{\rho C_p} \frac{\pi^2}{L^2} t^\alpha \right) \text{sen} \left( \frac{\pi x}{L} \right) \quad [151]$$

Os resultados obtidos para vários tempos e vários valores de alfa, comparando sempre com a solução analítica são apresentados nos gráficos a seguir:

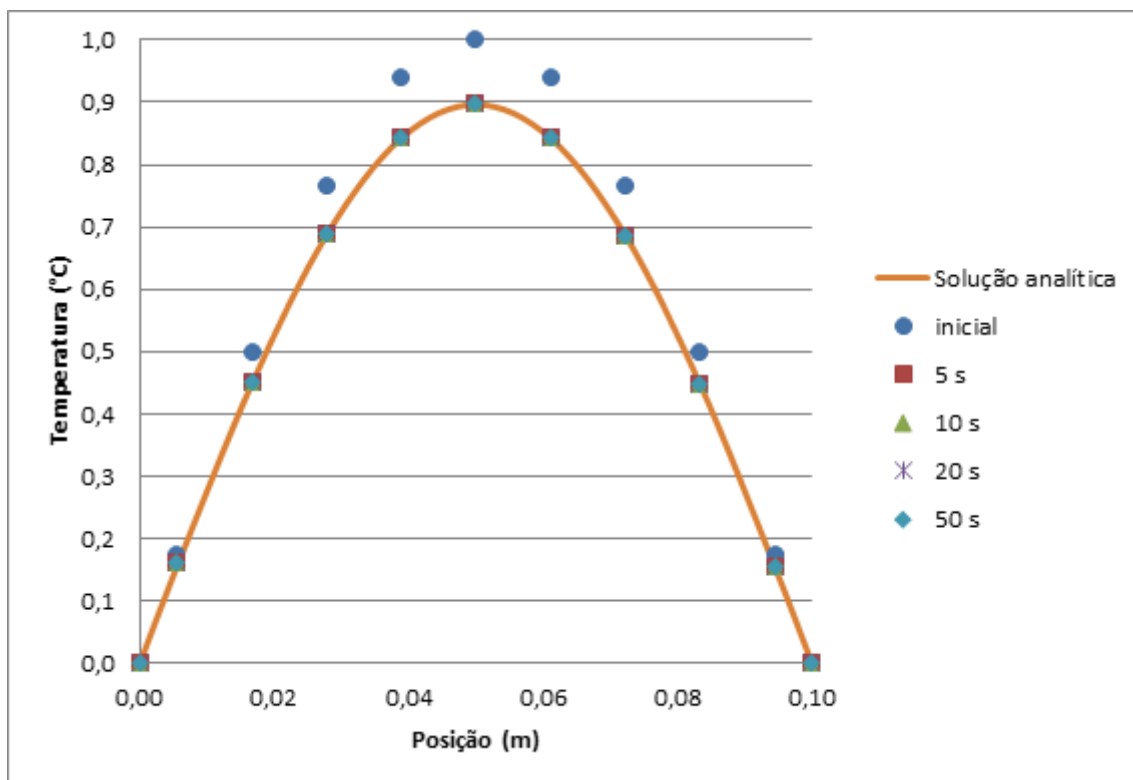


Figura 42. Perfil de temperaturas ao longo do tempo e da posição (x) para ordem da derivada igual a zero.

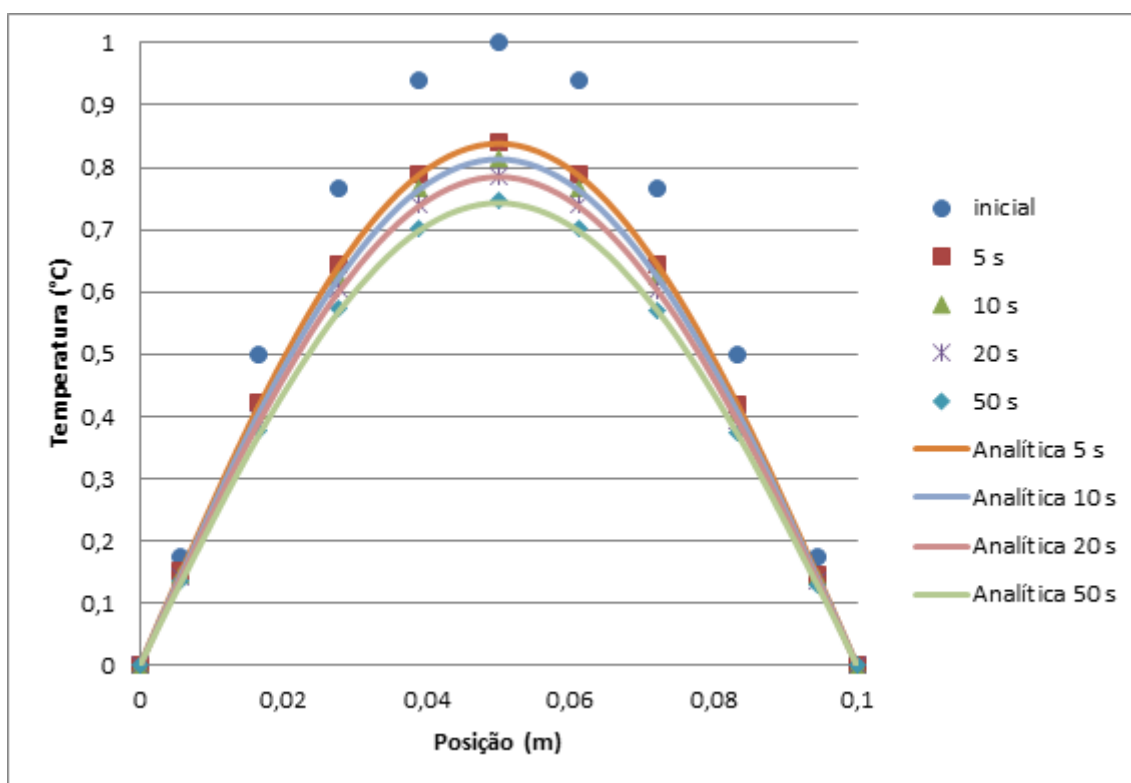


Figura 43. Perfil de temperaturas ao longo do tempo e da posição (x) para ordem da derivada igual a 0,25.

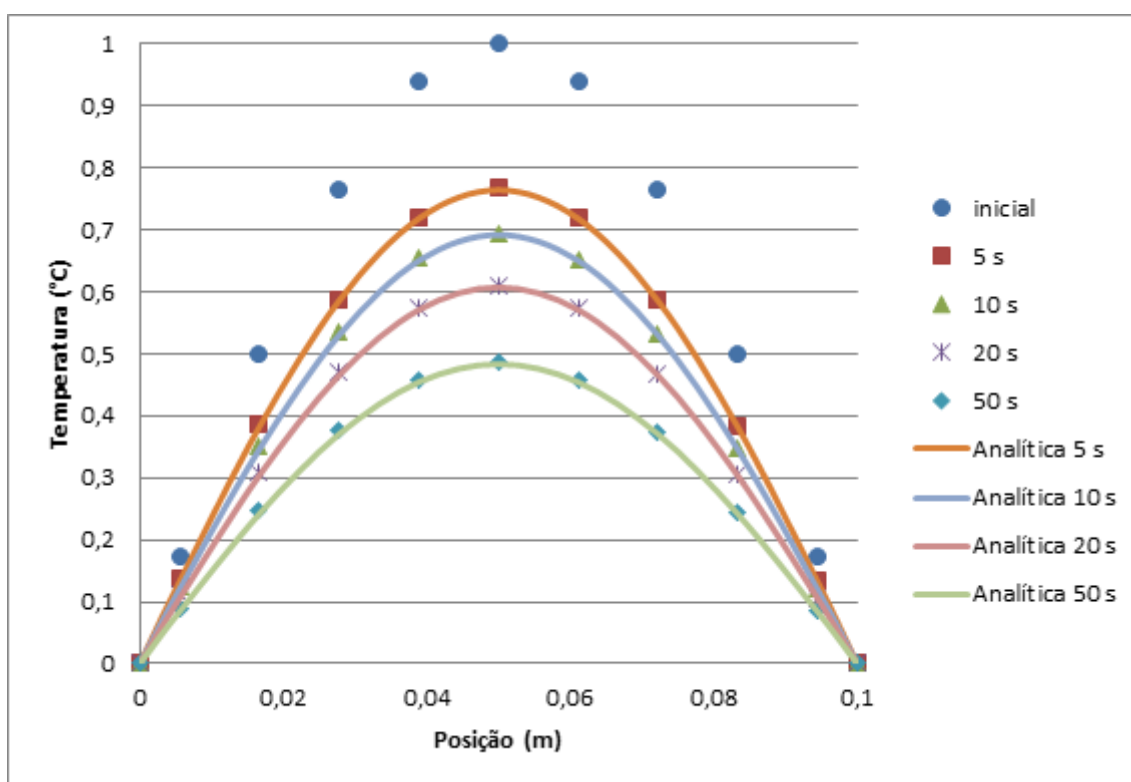


Figura 44. Perfil de temperaturas ao longo do tempo e da posição (x) para ordem da derivada igual a 0,5

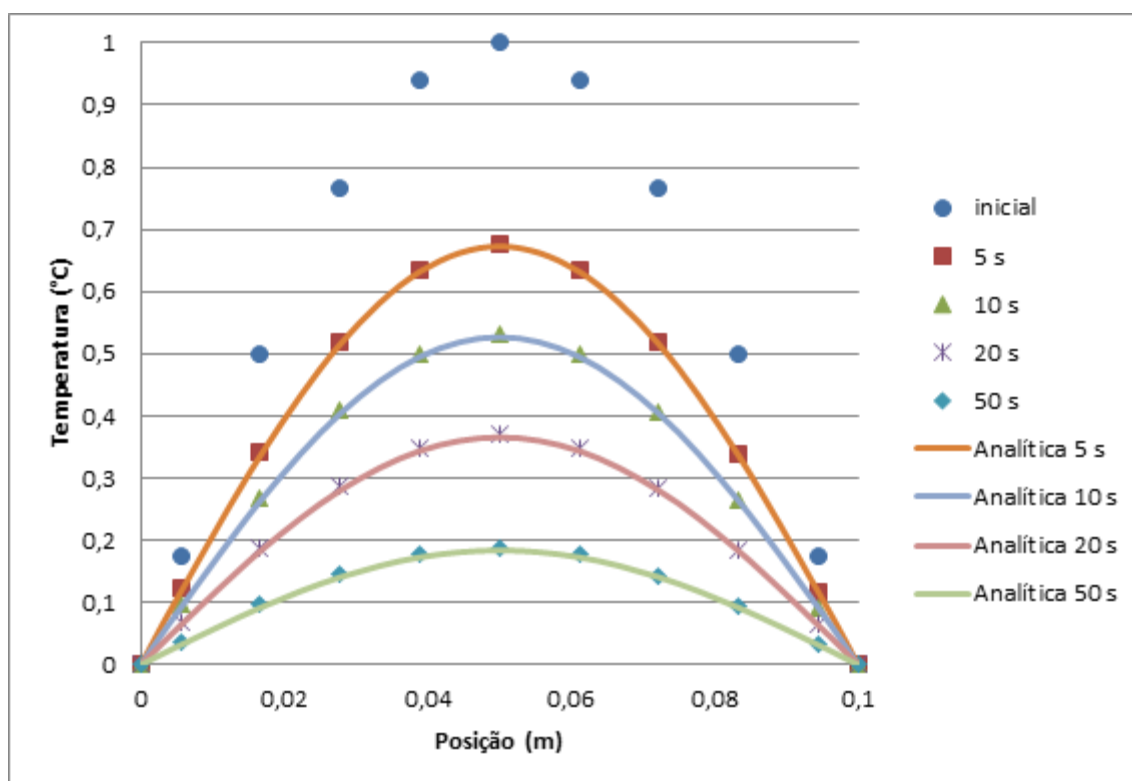


Figura 45. Perfil de temperaturas ao longo do tempo e da posição (x) para ordem da derivada igual a 0,75

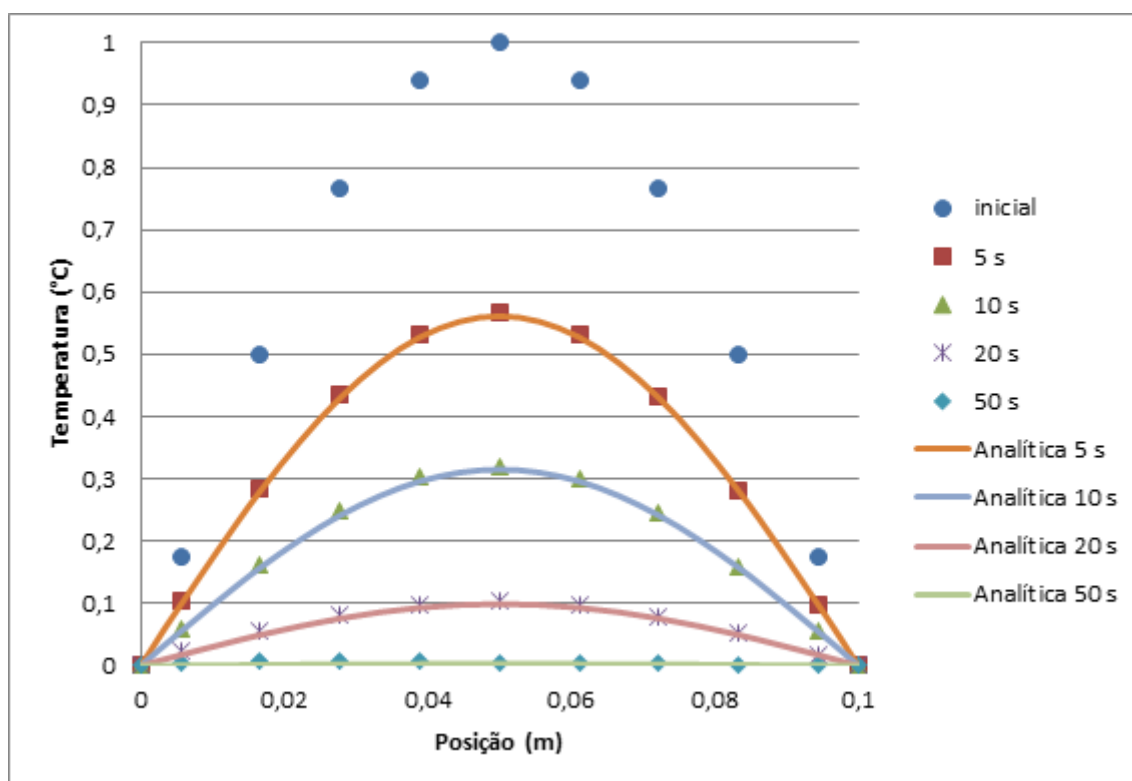


Figura 46. Perfil de temperaturas ao longo do tempo e da posição (x) para ordem da derivada unitária.

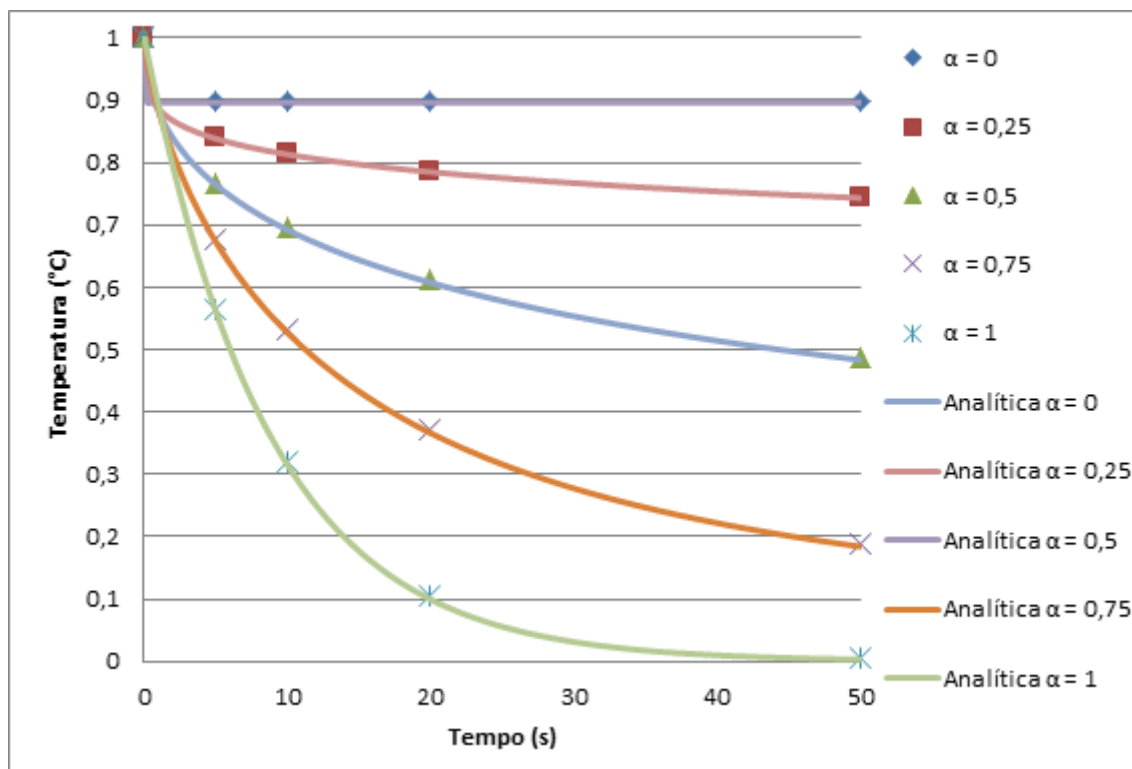


Figura 47. Perfil de temperaturas na posição central ao longo do tempo para diversas ordens de derivada

Os valores absolutos dos erros entre a solução numérica e analítica são mostrados na tabela a seguir:

Tabela 11. Erros entre as soluções numérica e analítica para o primeiro estudo

ordem	erro absoluto máximo
0,00	0,00582
0,25	0,00642
0,50	0,00637
0,75	0,00586
1,00	0,00584

Observando o valor do erro, é possível notar que realmente as soluções analítica e numérica são muito próximas uma da outra, e além disso que o método numérico é consistente para ser utilizado para ordens fracionárias, pois os mesmos erros observados na ordem inteira foi observado na ordem fracionária.

O resultado da distribuição de temperaturas é o esperado: para ordem unitária, ocorre um decaimento exponencial, conforme a ordem diminui, o comportamento fica cada vez mais lento. Sendo que na ordem zero não ocorre



variação, já que a ordem zero pode ser interpretada como não existência de derivada e sim a própria função, obtendo-se assim um degrau na temperatura.

Como a abordagem é implícita, foi possível obter o perfil para ordem igual a zero, o que não é possível utilizando um método de preditor-corretor, pois a equação do preditor contém uma divisão pela ordem da derivada.

Um segundo estudo de caso considerou as seguintes condições inicial e de contorno:

$$T(t = 0, x) = 1 \quad [152]$$

$$T(t, x = L) = 0 \quad [153]$$

$$\left. \frac{dT}{dx} \right|_{x=0} = 0 \quad [154]$$

Para o método dos volumes finitos, nada mudará para os volumes internos e para o volume direito, porém o volume esquerdo precisa ser alterado, por causa da introdução de condição de isolamento térmico da condição de contorno, fazendo todo o desenvolvimento, os coeficientes e termos fontes do volume esquerdo ficam:

$$a_e = \frac{h^\alpha K}{\Gamma(\alpha + 2) \rho C_p \Delta x^2} \quad [155]$$

$$a_w = 0 \quad [156]$$

$$a_p = 1 + a_e \quad [157]$$

$$b_p = T_P^0 + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2) \rho C_p} \frac{q_P}{\Delta x^2} + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2)} \sum_{j=0}^n a_{j,n+1} \left[ \frac{K}{\rho C_p \Delta x^2} (T_E^j - T_P^j) + \frac{q_P}{\rho C_p} \right] \quad [158]$$

A solução analítica é um pouco mais complexa do que a apresentada na primeira equação:

$$T(t, x) = \sum_{n=0}^{\infty} C_n E_{\alpha,1} \left( -\frac{K}{\rho C_p} \lambda_n^2 t^\alpha \right) \cos(\lambda_n x) \quad [159]$$

$$\lambda_n = (2n + 1) \frac{\pi}{2L} \quad n = 0, 1, 2, \dots, \infty \quad [160]$$

$$C_n = \frac{4 \operatorname{sen}(\lambda_n L)}{2 \lambda_n L + \operatorname{sen}(2 \lambda_n L)} \quad [161]$$

Todos os dados de constantes físicas são os mesmos apresentados na Tabela 10. Os resultados estão apresentados a seguir, como no caso anterior, nas figuras 48 a 52.

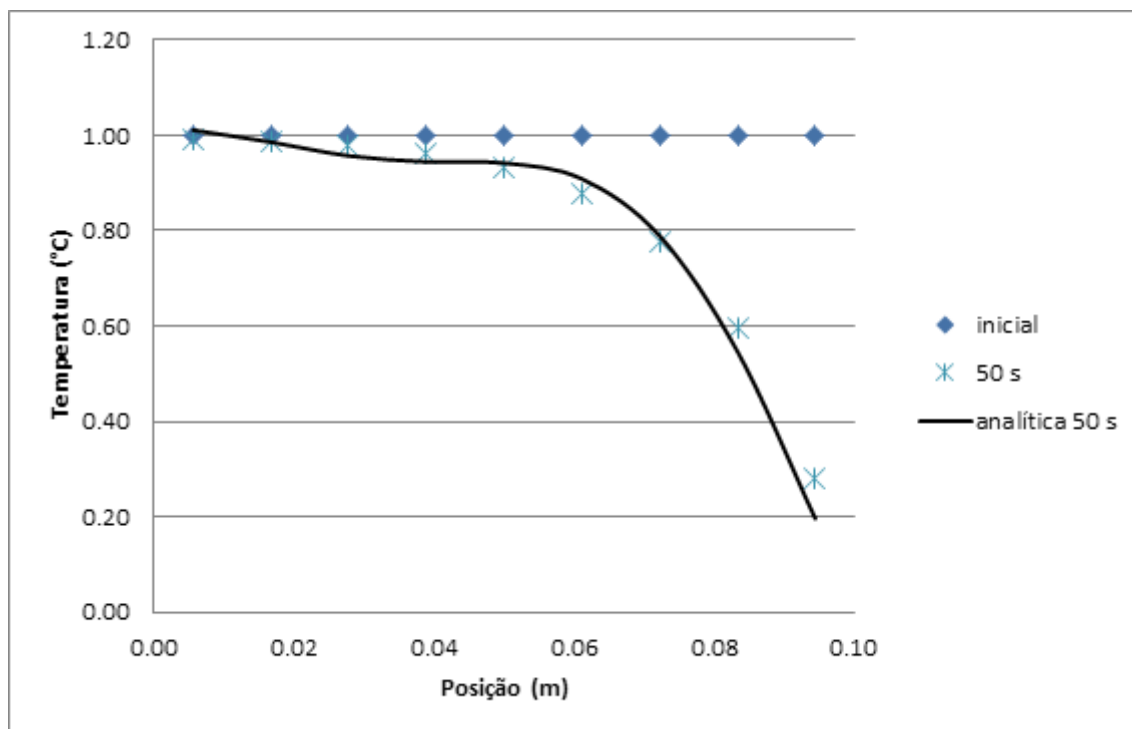


Figura 48. Perfil de temperaturas ao longo do tempo e da posição (x) para ordem da derivada igual a 0,25 (segundo estudo)

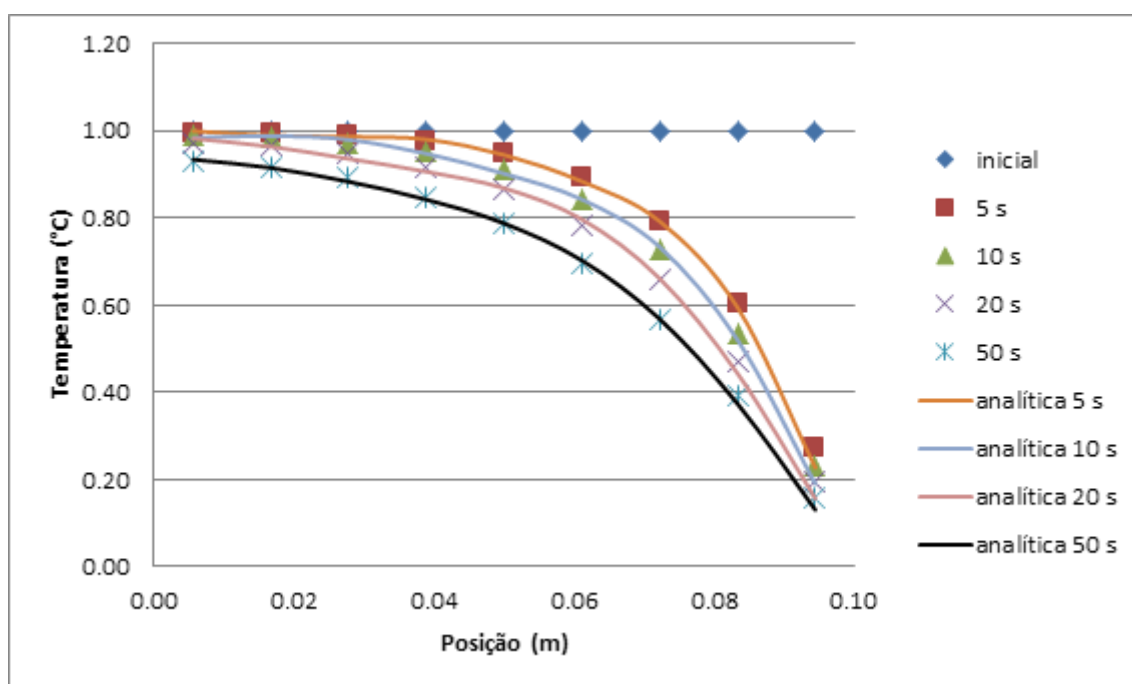


Figura 49. Perfil de temperaturas ao longo do tempo e da posição (x) para ordem da derivada igual a 0,50 (segundo estudo)

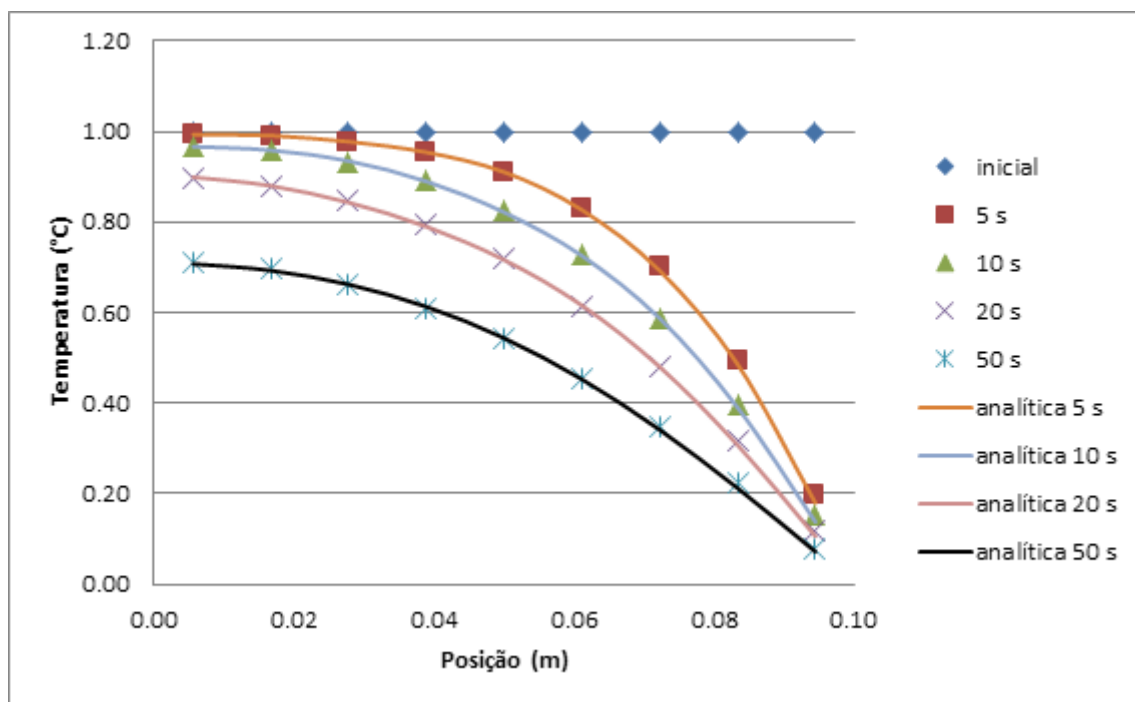


Figura 50. Perfil de temperaturas ao longo do tempo e da posição (x) para ordem da derivada igual a 0,75 (segundo estudo)

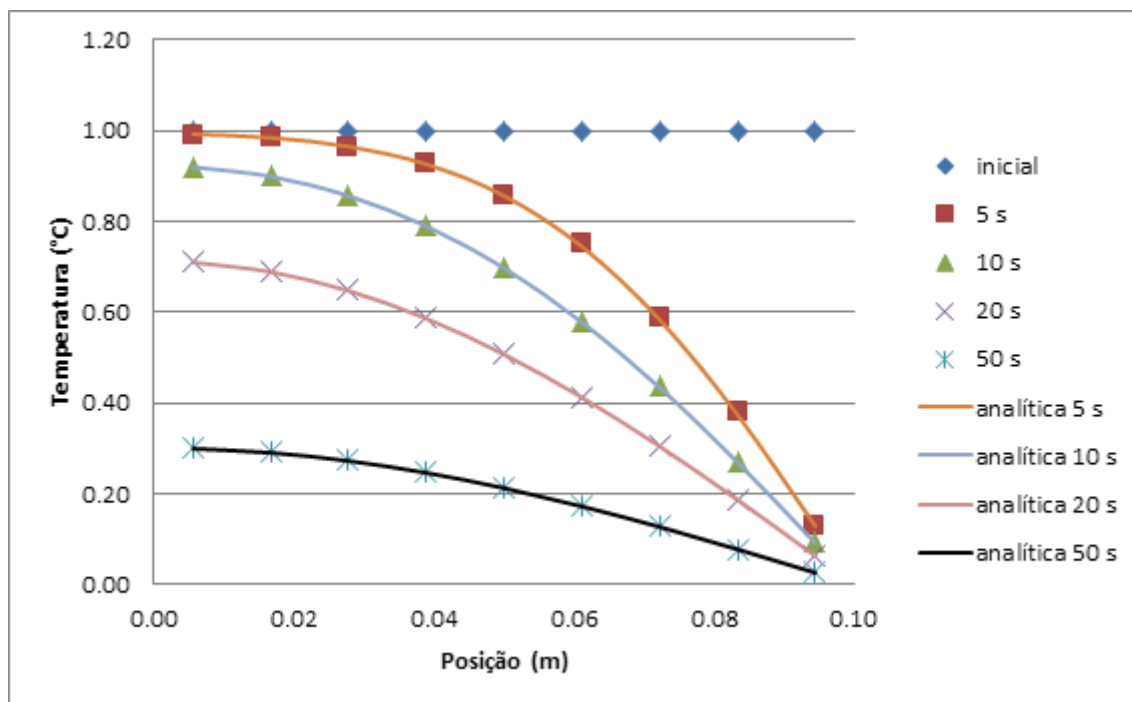


Figura 51. Perfil de temperaturas ao longo do tempo e da posição (x) para ordem da derivada unitária (segundo estudo)

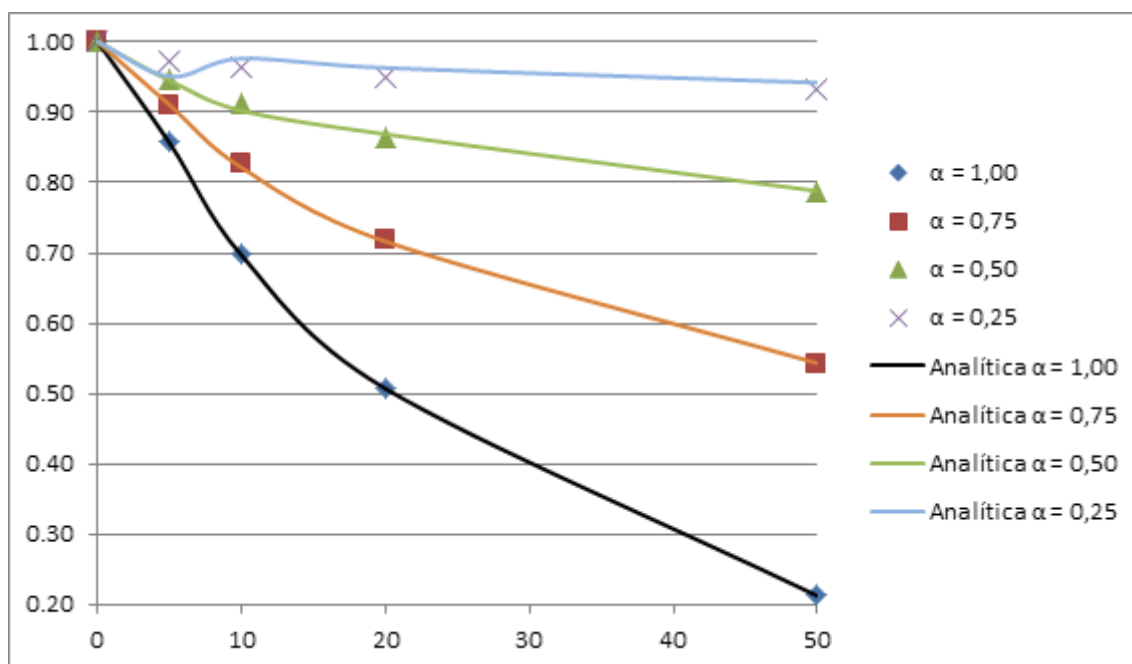


Figura 52. Perfil de temperaturas na posição central ao longo do tempo para diversas ordens de derivada para o segundo estudo.

Para ser possível melhor visualizar o gráfico da figura 48, não foi apresentado mais de um tempo, somente no tempo final, pois para tempos menores as soluções ficavam muito próximas umas das outras.

As soluções numérica e analítica foram muito próximas, principalmente para os valores da ordem da derivada próximas da unidade. Para valores da ordem pequenos, há um grande problema, mas não na solução numérica, mas novamente na solução analítica. Numericamente, a função de mittag-Leffler diverge quando o argumento é grande, não sendo possível encontrar mais do que três termos do somatório da equação [159]. Dessa maneira, é possível dizer que a solução numérica está mais próxima da solução real, do que o calculado na solução analítica, para o caso estudado.

Os erros máximos observados entre as duas soluções estão apresentados na tabela 12:

Tabela 12. Erros entre as soluções numérica e analítica para o segundo estudo

ordem	erro absoluto máximo
0,25	0,114
0,50	0,0462
0,75	0,0172
1,00	0,00701

O erro aumenta conforme a ordem diminui, o que não ocorreu no outro estudo feito com o mesmo passo de tempo e tamanho de volume no espaço, confirmando que o problema é na solução analítica e não na numérica.

Nesses estudos de caso não foram apresentadas ordens superiores à unidade. Apesar de matematicamente possível de serem obtidas, assim como nos outros casos estudados no capítulo do tanque flash, essas soluções acabam tendo comportamento oscilatório amortecido, o que é fisicamente impossível neste caso, já que isso violaria a segunda lei da termodinâmica, ao aparecer um valor menor do que zero, em que o calor estaria sendo transferido de um ponto mais frio para um mais quente, para que fosse possível essa diminuição de temperatura abaixo do valor da condição de contorno.

## 6 CONCLUSÃO

O cálculo fracionário é uma alternativa viável para a modelagem de vários problemas da engenharia, sendo necessários desenvolvimentos específicos para cada área de aplicação.

O estudo da substituição de derivadas inteiras por derivadas fracionárias como forma de fracionalização do sistema foi uma das abordagens utilizadas por este trabalho com grande êxito em comparação com dados experimentais.

No estudo transiente de processos da engenharia química, foi estudada a operação unitária de tanque flash, em que foi possível observar o comportamento de vários sistemas reais, caso eles fossem submetidos a tanque flashes fracionários de várias ordens.

Verificou-se que se uma ordem superior a 1 existir para um certo tanque, a pressão do sistema pode subir de maneira a ultrapassar o esperado, o que geraria problemas na indústria.

Na área biomédica, já havia um bom desenvolvimento de modelos farmacocinéticos compartimentalizados fracionários. Dados experimentais da droga Paclitaxel (historicamente difíceis de serem ajustados) foram ajustados com os modelos da literatura, obtendo sucesso somente para casos específicos, não sendo confiáveis por exemplo para estimar comportamento em outras concentrações que não as estudadas.

Já para uma segunda droga avaliada (Firocoxib), a modelagem farmacocinética, que ainda não havia sido proposta por nenhum outro trabalho foi melhor com um modelo fracionário do que com um modelo inteiro, representando muito bem a injeção em bolus.

Ao fim dessa análise farmacocinética, fica uma questão: não foram encontrados trabalhos na literatura contendo injeções por infusão contínua modeladas utilizando a abordagem fracionária, e o processo aqui apresentado não teve tão bom desempenho, parecendo que algum melhoramento no modelo ainda se faz necessário para esse tipo de representação.

Mais uma ferramenta para o estudo de engenharia de reações químicas complexas foi desenvolvido a partir do cálculo fracionário: fracionalizar o sistema de equações diferenciais a partir de um mecanismo proposto.

Um estudo teórico das equações diferenciais geradas foi realizado demonstrando que é impossível existir um sistema de equações diferenciais que represente um sistema reacional com derivadas de ordens diferentes entre si, mantendo a conservação da massa do sistema.

Dados experimentais foram ajustados com precisão utilizando a cinética química fracionária, demonstrando a maneira de utilização da técnica.

Equações diferenciais parciais complexas podem aparecer no estudo de qualquer fenômenos físico. Para ser possível uma abordagem fracionária é necessário que haja técnicas de solução das equações geradas. Uma técnica de volumes finitos foi desenvolvida com sucesso para equações fracionárias no tempo.

A abordagem teórica demonstrou que não há mudança alguma para pesquisadores que já tenham seus algoritmos para solução de ordens inteiras, sendo apenas necessário um cuidado a mais para programar o efeito de memória fracionário no termo fonte da técnica.

Foi possível observar a diferença gerada pelas ordens fracionárias no tempo em uma equação simples de transferência de calor, porém o início do desenvolvimento da técnica é válido para futuras aplicações em transferência de quantidade de movimento, por exemplo, em que a modelagem se torna muito mais complexa.

Em todas as seções deste trabalho, foi possível observar a superioridade das soluções numéricas em relação às analíticas, pois mesmo quando a equação apresenta solução analítica, é mais vantajoso optar-se pela solução numérica, o que demonstra a importância de mais trabalhos nessa área, para desenvolver mais métodos simples e eficientes.

Enfim, várias foram as abordagens realizadas neste trabalho, demonstrando a aplicabilidade do cálculo fracionário em modelagem e mostrando que sempre pode haver uma explicação fenomenológica por trás dessa abordagem.

## REFERÊNCIAS

ALBERTON, A. L.; SCHWAAB, M.; SCHMAL, M.; PINTO, J. C. Experimental errors in kinetic tests and its influence on the precision of estimated parameters. Part I—Analysis of first-order reactions. **Chemical Engineering Journal**, v. 155, n. 3, p. 816–823, 2009.

ANIKEEV, V. I.; YAKOVLEVA, E. Y. Biodiesel synthesis from vegetable oils with supercritical methanol. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 77, p. 100–102, 2013. Elsevier B.V.

BARD, Y. **Nonlinear Parameter Estimation**. 1<sup>a</sup> ed. New York, USA: Academic Press, 1974.

CAMARGO, R. DE F. **Cálculo Fracionário e Aplicações**, 2009. UNICAMP.

CHIU, C.-W.; GOFF, M. J.; SUPPES, G. J. Distribution of methanol and catalysts between biodiesel and glycerin phases. **AIChE Journal**, v. 51, n. 4, p. 1274 – 1278, 2005.

CUNHA, M. C. C. **Métodos Numéricos**. 1<sup>a</sup> ed. Campinas: Editora da Unicamp, 1993.

D'ERRICO, J. Adaptive Robust Numerical Differentiation. , 2006. Disponível em: <<http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/13490-adaptive-robust-numerical-differentiation>>. .

D'ERRICO, J. R. Derivest. , 2007. Disponível em: <<http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/submissions/13490/v/7/download/zip>>. .

DEBNATH, L. Recent applications of fractional calculus to science and engineering. **International Journal of Mathematics and Mathematical Sciences**, v. 54, p. 3413–3442, 2003.

DIETHELM, K.; FORD, N. J. Numerical Solution of the Bagley-Torvik Equation. **BIT**, v. 42, n. 3, p. 490–507, 2002.

DIETHELM, K.; FORD, N. J.; FREED, A. D. A Predictor-Corrector Approach for the Numerical Solution of Fractiona Differential Equations. , v. 29, n. 1, p. 3–22, 2002.

DOKOUMETZIDIS, A.; MAGIN, R.; MACHERAS, P. A commentary on fractionalization of multi-compartmental models. **Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics**, v. 37, n. 2, p. 203–7, 2010a.



DOKOUMETZIDIS, A.; MAGIN, R.; MACHERAS, P. Fractional kinetics in multi-compartmental systems. **Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics**, v. 37, n. 5, p. 507–24, 2010b.

FECAROTTI, C.; CELAURO, C.; PIRROTTA, A. Linear ViscoElastic (LVE) Behaviour of Pure Bitumen via Fractional Model. **Procedia - Social and Behavioral Sciences**, v. 53, p. 450–461, 2012.

FLORES-TLACUAHUAC, A.; BIEGLER, L. T. Optimization of Fractional Order Dynamic Chemical Processing Systems. **Industrial & Engineering Chemistry and Research**, v. 53, p. 5110 – 5127, 2014.

FOGLER, H. S. **Elementos de Engenharia das Reações Químicas**. 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: LTC, 2009.

FREEDMAN, B. (NORTHERN R. R. C.; BUTTERFIELD, R. O. (AGRICULTURAL R. S.; PRYDE, E. H. (U. S. D. OF A. Transesterification Kinetics of Soybean Oil. **JAOCs**, v. 63, n. 10, p. 1375 – 1380, 1986.

FRIESEN, V. C. **Modelagem de sorção de metais pesados utilizando cálculo fracionário**, 2013. Universidade Federal do Paraná.

GIANNI, L.; KEARNS, C. M.; GIANI, A.; et al. Nonlinear Pharmacokinetics and Metabolism of Paclitaxel and Its Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Relationships in Humans. **Journal of Clinical Oncology**, v. 13, n. 1, p. 180–190, 1995.

GOMES, E. M.; ARAÚJO, R. R. L.; LENZI, M. K.; SILVA, F. R. G. B.; LENZI, E. K. Parametric Analysis of a Heavy Metal Sorption Isotherm Based on Fractional Calculus. **Mathematical Problems in Engineering**, v. 2013, p. 1–10, 2013.

HAVLIN, S.; BEN-AVRAHAM, D. Diffusion in disordered media. **Advances in Physics**, v. 51, n. 1, p. 187–292, 2002.

HENNION, M.; HANERT, E. How to avoid unbounded drug accumulation with fractional pharmacokinetics. **Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics**, v. 40, n. 6, p. 691–700, 2013.

HENRY, B. I.; WEARNE, S. L. Fractional reaction-diffusion. **Physica A**, v. 276, p. 448–455, 2000.

HIMMELBLAU, D. M. **Engenharia química: princípios e calculos**. Rio De Janeiro: Prentice-Hall do Brasil, 1984.

HOLLENBECK, K. J. INV LAP.M: A Matlab function for numerical inversion of Laplace transforms by de Hoog algorithm. , 1996. Lyngby.

HOOG, F. R. DE; KNIGHT, J. H.; STOKES, A. N. An Improved Method for Numerical Inversion of Laplace Transforms. **Society for Industrial and Applied Mathematics**, v. 3, n. 3, p. 357–366, 1982.

INCROPERA, F. P.; DEWITT, D. P.; BERGMAN, T. L.; LAVINE, A. S. **Fundamentos de Transferência de Calor e de Massa**. 6ª edição ed. Rio De Janeiro: LTC, 2008.

ISFER, L. A. D. **Aplicação de Técnicas de identificação e Controle Fracionários à Indústria Petroquímica**, 2009. Universidade Federal do Paraná.

KANNEGANTI, K.; SIMON, L. Two-compartment pharmacokinetic models. **Chemical Engineering Education**, v. 45, n. 2, p. 101–105, 2011.

LENZI, E. K.; RIBEIRO, H. V.; MARTINS, J.; et al. Non-Markovian diffusion equation and diffusion in a porous catalyst. **Chemical Engineering Journal**, v. 172, p. 1083–1087, 2011.

LEVENSPIEL, O. **Engenharia da Reações Químicas**. 3ª ed. São Paulo: Edgard Blücher, 2000.

MALISKA, C. A. **Transferência de Calor e Mecânica dos Fluidos Computacional**. 2ª ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012.

MARSH, R. E.; TUSZYNSKI, J. A.; SAWYER, M. B.; VOS, K. J. E. Emergence of power laws in the pharmacokinetics of paclitaxel due to competing saturable processes. **Journal of pharmacy and pharmaceutical Science**, v. 11, n. 3, p. 77–96, 2008.

METZLER, R.; KLAFTER, J. The restaurant at the end of the random walk: recent developments in the description of anomalous transport by fractional dynamics. **Journal of Physics A: Mathematical and General**, v. 37, n. 31, p. R161–R208, 2004.

NOUREDDINI, H.; ZHU, D. Kinetics of Transesterification of Soybean Oil. , v. 74, n. 11, p. 1457–1463, 1997.

OLIVEIRA, E. C. DE; MAIORINO, J. E. **Introdução aos métodos da matemática aplicada**. 2ª ed. Campinas: Editora Unicamp, 2003.

PAIXÃO, G. B. DA. **Síntese de Poliol a Partir de Glicerol e Óleo de Soja Epoxidado e sua Aplicação na Engenharia Química**, 2014. Universidade Federal do Paraná.

PEREIRA, L. M. Fractal pharmacokinetics. **Computational and mathematical methods in medicine**, v. 11, n. 2, p. 161–184, 2010.

PODLUBNY, I. **Fractional Differential Equations**. San Diego, USA: Academic Press, 1999.

POPOVIĆ, J. K.; DOLIĆANIN, D.; RAPAIĆ, M. R.; et al. A nonlinear two compartmental fractional derivative model. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, v. 36, n. 4, p. 189–96, 2011.

POPOVIĆ, J. K.; POŠA, M.; POPOVIĆ, K. J.; et al. Individualization of a pharmacokinetic model by fractional and nonlinear fit improvement. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, v. 38, n. 1, p. 69–76, 2013.

RAHMAN, M.; MAHMOOD, A.; YOUNIS, M. Improved and more feasible numerical methods for Riesz space fractional partial differential equations. **Applied Mathematics and Computation**, v. 237, p. 264–273, 2014. Elsevier Inc.

RUGGIERO, M. A.; LOPES, V. L. DA R. **Cálculo numérico: Aspectos teóricos e Computacionais**. 2<sup>a</sup> ed. São Paulo: Makron Books, 1996.

SAZONOV, V. ISOTHERMAL EQUILIBRIUM OF LIQUID LIQUID VAPOR IN THE SYSTEM NITROMETHANE ISOPROPYL-ALCOHOL WATER. **JOURNAL OF APPLIED CHEMISTRY OF THE USSR**, v. 59, n. 7, p. 1348–1352, 1986.

SCHUMER, R.; MEERSCHAERT, M. M.; BAEUMER, B. Fractional advection-dispersion equations for modeling transport at the Earth surface. **Journal of Geophysical Research**, v. 114, n. June, p. 1–15, 2009.

SCHWAAB, M.; PINTO, J. C. **Análise de Dados Experimentais I: Fundamentos de estatística e Estimação de Parâmetros**. 1<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: E-papers, 2007.

SEBORG, D. E.; EDGAR, T. F.; MELLICHAMP, D. A. **Process Dynamics and Control**. 2<sup>a</sup> ed. New York: John Wiley & Sons, 2004.

SHENG, H. (DALIAN U. OF T.); LI, YAN (SHANDONG UNIVERSITY, J.); CHEN, Y. (UTAH S. U. Application of Numerical Inverse Laplace Transform Algorithms in Fractional Calculus. **The 4th IFAC Workshop Fractional Differentiation and its Applications**, , n. 108, p. 1–6, 2010.

SHLESINGER, M. F.; WEST, B. J.; KLAFTER, J. Lévy Dynamics of Enhanced Diffusion: Application to Turbulence. **Physical Review Letters**, v. 58, n. 11, p. 1100–1103, 1987.

SHLESINGER, M. F.; ZASLAVSKY, G. M.; KLAFTER, J. Strange Kinetics. **Nature**, v. 363, p. 31–37, 1993.

SIMON, L.; KANNEGANTI, K.; KIM, K. S. Drug transport and pharmacokinetics. **Chemical Engineering Education**, v. 44, n. 4, p. 262–266, 2010.

SMITH, J. M.; NESS, H. C. VAN; ABBOTT, M. M. **Introdução à termodinâmica da engenharia química**. 5<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: LTC, 2000.

SONNTAG, N. O. V. Glycerolysis of Fats and Methyl Esters. **JAACS**, v. 59, n. 10, p. 795–802, 1982.

SPERANDIO, D.; MENDES, J. T.; SILVA, L. H. M. **Cálculo Numérico - Características Matemáticas e Computacionais dos Métodos Numéricos**. São Paulo: Prentice Hall, 2003.

SPRULL, W. J.; WADE, W. E.; DIPIRO, J. T.; BLOUIN, R. A.; PRUEMER, J. M. Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. **Concepts in clinical Pharmacokinetics**. 6<sup>a</sup> edição ed., p.1–18, 2014. American Society of Health-System Pharmacists.

STEPHAN, K. **Recommended data of selected compounds and binary mixtures**. Frankfurt am Main, Germany: Dechema, 1987.

STOKES, P. W.; PHILIPPA, B.; READ, W.; WHITE, R. D. Efficient numerical solution of the time fractional diffusion equation by mapping from its Brownian counterpart. **Journal of Computational Physics**, v. 282, p. 334–344, 2015. Elsevier Inc.

TSIPARIS, I.; SMORIGAI, N. LIQUID-VAPOR EQUILIBRIUM IN SYSTEMS ACETIC ACID-WATER AND ACETIC ACID-WATER-SALT UNDER ISOTHERMAL (40 DEGREES AND 60 DEGREES) AND ISOBARIC (760 MM) CONDITIONS. **JOURNAL OF GENERAL CHEMISTRY USSR**, v. 34, n. 12, p. 3927–&, 1964.

TUSZYNSKI, J.; MARSH, R.; SAWYER, M.; VOS, K. Saturable fractal pharmacokinetic modeling of the chemotherapy drug paclitaxel Pharmacokinetics.

VERSTEEG, H. K.; MALALASEKERA, W. **An Introduction to Computational Fluid Dynamics The Finite Volume Method**. London: Longman Scientific & Technical, 1995.

WASFI, I. A.; SAEED, H. M.; AGHA, B. A; et al. Pharmacokinetics and metabolism study of firocoxib in camels after intravenous administration by using high-resolution bench-top orbitrap mass spectrometry. **Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences**, v. 974, p. 17–23, 2015. Elsevier B.V.

ZHANG, Y. A finite difference method for fractional partial differential equation. **Applied Mathematics and Computation**, v. 215, n. 2, p. 524–529, 2009. Elsevier Inc.